

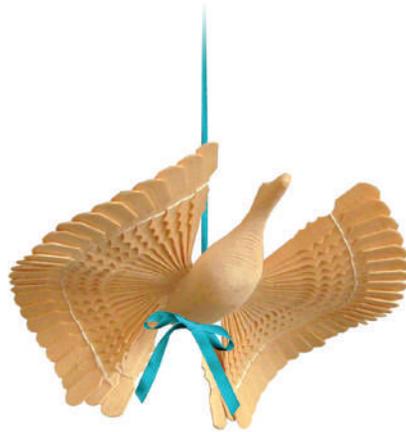
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2024 | Том 18 | № 17

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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



РЕМЕДИУМ
группа

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: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

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 31 октября 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 аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	29.02.2024
№2	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	31.03.2024
№3	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.04.2024
№4	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.04.2024
№5	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.04.2024
№6	«Эндокринология/Кардиология» <i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.04.2024
№7	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2024
№8	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	31.05.2024
№9	«Пульмонология/Аллергология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.05.2024
№10	«Онкология/Онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2024
№11	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.07.2024
№12	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.08.2024
№13	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.08.2024
№14	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	30.09.2024
№15	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2024
№16	«Кардиология/Эндокринология» <i>гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович</i>	31.10.2024
№17	«Гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.10.2024
№18	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	31.10.2024
№19	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.11.2024
№20	«Пульмонология/Аллергология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	30.11.2024
№21	«Онкология/Онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2024
№22	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.12.2024
№23	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	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: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

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.ФC77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –

subscription index 88144.

Russian Post Catalog –

subscription index П5802

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

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

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on

October 31, 2024.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	29.02.2024
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/Allergology <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/Allergology <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, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

Валкова 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*)

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

Ервиченков 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 г. 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*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

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., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

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, Российский университет медицины (РосУниМед) (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*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

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, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

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

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

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

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

Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; 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*)

Семилгазов 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*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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

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 (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*)

Шляhto 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*)



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, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), 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. Vladimirovsky (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*)

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

A.A. Erovichenkov, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

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

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy 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.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

A.M. Mkrumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (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*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (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., 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.), Novosibirsk State Medical University; 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., 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*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.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) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

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

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

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

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (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*)

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*)

Дурина 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*)

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

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

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (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"

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*)

L.A. Ashrafyan, 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*)

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

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

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

Yu.S. Drapkina, Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

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

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

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

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

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

V.N. Serov, 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*)

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

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

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

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

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



Содержание

Репродуктивное здоровье и ВРТ

Бахтияров К.Р., Игнатко И.В., Синякова Е.В., Зуева А.С., Капырина Т.Д. Диагностическая роль <i>Lactobacillus spp.</i> как представителей нормального микробиома нижних отделов урогенитального тракта	8
Федорова Т.А., Стрельникова Е.В., Гурбанова С.Р. Ожирение и дефицит железа: какая связь и как лечить?	17
Дикке Г.Б. Роль холина в физиологии репродукции	25
Ремнева О.В., Бельницкая О.А., Горбачева Т.И., Гервальд В.Я., Глиос А.П., Чикменев А.В. Случай отсроченной диагностики сочетанного урогенитального и легочного туберкулеза у пациентки с аномальным маточным кровотечением	34
Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Давыденко Н.Л. Эффективная коррекция манифестных проявлений нарушений влагалищной микрофлоры	40
Соловьева А.В., Спицына М.А., Магомедова П.И., Алейникова Е.Ю., Гуленкова К.А., Чегус Л.А. Железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний – что известно?	47
Макарова Н.П., Краевая Е.Е., Калинин А.П. Поддержка лютеиновой фазы в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки у пациенток с избыточной массой тела и ожирением	52
Лузанова Е.И., Карпова М.И., Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Четвернина Е.А., Куприянов С.В. Особенности вагинальной микробиоты у женщин с ремитирующим рассеянным склерозом	58
Виноградова М.А., Серебрянская Д.С. Железодефицитные состояния в гинекологии: эффективная коррекция периоперационной анемии	66

Инфекции

Енькова Е.В., Хоперская О.В., Шамарин С.В., Енькова В.В., Асеев А.В. Доказательная медицина: индол-3-карбинол и ресвератрол при состояниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека	74
--	----

Прегравидарная подготовка и беременность

Хашукова А.З., Агаева М.И., Савченко Т.Н., Агаева З.А., Бурденко М.В., Лобачева Ю.И. Роль препаратов прогестерона в профилактике преждевременных родов: современный взгляд на проблему	82
Аполихина И.А., Тарнаева Л.А. Пробиотики для поддержания экосистемы влагалища	86
Пономарева Т.А., Алтухова О.Б., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Генетические основы коморбидности эндометриоза	92
Кирсанова Т.В., Балакирева А.И., Федорова Т.А., Колобов Е.П. Подходы к ранней диагностике атипичного гемолитико-уремического синдрома после родоразрешения	104
Краевая Е.Е. Особенности репродуктивной функции и проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением	114

Пре- и постменопауза

Измозерова Н.В., Попов А.А., Рябинина А.В., Вихарева А.А. D-гиповитаминоз в клинике менопаузальных расстройств: возможности коррекции	120
---	-----

Content

Reproductive health and ART

Bakhtiyarov K.R., Ignatko I.V., Siniakova E.V., Zueva A.S., Kapyrina T.D. The diagnostic role of <i>Lactobacillus spp.</i> as representatives of the normal microbiome of the lower urogenital tract	8
Fedorova T.A., Strelnikova E.V., Gurbanova S.R. Obesity and iron deficiency: what is the connection and how to treat?	17
Dikke G.B. The role of choline in the physiology of reproductivity	25
Remneva O.V., Belnickaya O.A., Gorbacheva T.I., Gerval'd V.Ya., Glios A.P., Chikmenev A.V. Case of delayed diagnosis of combined urogenital and pulmonary tuberculosis in a patient with abnormal uterine bleeding	34
Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Davydenko N.L. Effective correction of manifestations of vaginal microflora disorders	40
Solovyeva A.V., Spitsyna M.A., Magomedova P.I., Aleinikova E.Yu., Gulenkova K.A., Chegus L.A. Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease – what is known?	47
Makarova N.P., Kraevaya E.E., Kalinin A.P. Support of the luteal phase in programs for transferring thawed embryos into the uterine cavity in patients with overweight and obesity	52
Luzanova E.I., Karpova M.I., Abramovskikh O.S., Dolgushina V.F., Chetvernina E.A., Kupriyanov S.V. Features of the vaginal microbiota in women with relapsing-remitting multiple sclerosis	58
Vinogradova M.A., Serebriyskaya D.S. Iron deficiency conditions in gynaecology: Effective management of perioperative anaemia	66

Infections

Enkova E.V., Khoperskaya O.V., Shamarin S.V., Enkova V.V., Aseev A.V. Evidence-based medicine: Indole-3-carbinol and resveratrol in human papillomavirus-associated conditions	74
--	----

Pregavid preparation and pregnancy

Khashukoyeva A.Z., Agayeva M.I., Savchenko T.N., Agayeva Z.A., Burdenko M.V., Lobacheva Yu.I. The role of progesterone preparations in the prevention of premature birth: a modern view of the problem	82
Apolikhina I.A., Tarnaeva L.A. The role of probiotics in maintaining vaginal ecosystem	86
Ponomareva T.A., Altukhova O.B., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Genetic basis of endometriosis comorbidity	92
Kirsanova T.V., Balakireva A.I., Fedorova T.A., Kolobov E.P. Approaches to early detection of atypical hemolytic-uremic syndrome after childbirth	104
Kraevaya E.E. Features of reproductive function and IVF programs in patients with overweight and obesity	114

Pre- and postmenopausal

Izmozherova N.V., Popov A.A., Ryabinina A.V., Vikhareva A.A. D-hypovitaminosis in menopausal disorders clinic: correction possibilities	120
---	-----

Диагностическая роль *Lactobacillus spp.* как представителей нормального микробиома нижних отделов урогенитального тракта

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

И.В. Игнатко, <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Е.В. Сияякова✉, <https://orcid.org/0009-0009-7469-2971>, sinyakova.liza@yandex.ru

А.С. Зуева, <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>, alina-zueva02@mail.ru

Т.Д. Капырина, <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>, tatyа-kapyri@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

В настоящее время активно расширяются научные знания о различных *Lactobacillus spp.*, представителей резидентной флоры влагалища. Как известно, *Lactobacillus spp.* являются неотъемлемой составляющей женских половых путей. В настоящее время известно около 20 различных *Lactobacillus spp.* Большинство из уже изученных *Lactobacillus spp.* способствуют поддержанию здоровья влагалища, обеспечивая защиту от патогенных микроорганизмов, развития состояния дисбиоза, осложнений беременности, в том числе преждевременных родов (ПР). Защитная функция обеспечивается в первую очередь за счет образования D- и L-форм молочной кислоты, поддерживающей оптимальный кислый pH среды, из гликогена вагинального эпителия. Также *Lactobacillus spp.* предотвращают адгезию и инвазию патогенов в эпителиальные клетки, синтезируют бактериоцины, ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов. Однако на сегодняшний день уже имеются сведения о том, что не все представители *Lactobacillus spp.* имеют положительное влияние на здоровье женского организма. Так, пациентки с морфотипом CSTIII, в котором доминируют *L. iners*, особенно предрасположены к развитию дисбиоза влагалища, а доминирование *L. acidophilus* у пациенток, вероятно, ассоциировано с бесплодием. В настоящее время не имеется достоверных доказательств положительного и/или отрицательного влияния на женский организм многих *Lactobacillus spp.*, а уже имеющиеся исследования по ряду бактерий ограничены и противоречивы. В связи с этим актуальным является дальнейшее изучение характеристик и свойств *Lactobacillus spp.*, колонизирующих влагалище, для более точного понимания их роли и применения полученных знаний в клинической практике для лечения и профилактики различных нарушений нормального микробиома влагалища.

Ключевые слова: *Lactobacillus*, микробиом влагалища, бактериоцин, *Lactobacillus crispatus*, пробиотик, нормоценоз, бесплодие, преждевременные роды

Для цитирования: Бахтияров КР, Игнатко ИВ, Сияякова ЕВ, Зуева АС, Капырина ТД. Диагностическая роль *Lactobacillus spp.* как представителей нормального нижних отделов урогенитального тракта. *Медицинский совет*. 2024;18(17):8–16. <https://doi.org/10.21518/ms2024-466>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The diagnostic role of *Lactobacillus spp.* as representatives of the normal microbiome of the lower urogenital tract

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

Irina V. Ignatko, <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>, ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Elizaveta V. Siniakova✉, <https://orcid.org/0009-0009-7469-2971>, sinyakova.liza@yandex.ru

Alina S. Zueva, <https://orcid.org/0009-0001-9755-2201>, alina-zueva02@mail.ru

Tatyana D. Kapyrina, <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>, tatyа-kapyri@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Currently, scientific knowledge about various *Lactobacillus* species, which are representatives of the resident flora of the vagina, is actively expanding. We know, lactobacilli are an integral part of the female genital tract. Currently, about 20 different types of lactobacilli are known. Most of the lactobacilli already studied contribute to maintaining vaginal health by providing protection from pathogenic microorganisms, the development of dysbiosis, pregnancy complications, including premature birth. The protective function is provided primarily by the formation of D- and L-forms of lactic acid, which maintains an optimal

acidic pH, from the glycogen of the vaginal epithelium. *Lactobacillus spp.* also prevent adhesion and invasion of pathogens into epithelial cells, synthesize bacteriocins, and inhibit the release of proinflammatory cytokines. However, to date, there is already evidence that not all representatives of lactobacilli have a positive effect on the health of the female body. Thus, patients with the CSTIII morphotype, dominated by *L. iners*, are especially predisposed to the development of vaginal dysbiosis, and the dominance of *L. acidophilus* in patients is probably associated with infertility. Currently, there is no reliable evidence of the positive and/or negative effects of many lactobacilli on the female body, and existing studies on a number of bacteria are limited and contradictory. In this regard, it is relevant to further study the characteristics and properties of *Lactobacillus spp.*, colonizing the vagina, for a more accurate understanding of the role of lactobacilli in the vagina and the application of the knowledge gained in clinical practice for the treatment and prevention of various disorders of the normal vaginal microbiome.

Keywords: *Lactobacillus*, vaginal microbiome, bacteriocin, *Lactobacillus crispatus*, probiotic, normocenosis, infertility, premature birth

For citation: Bakhtiyarov KR, Ignatko IV, Siniakova EV, Zueva AS, Kapyrina TD. The diagnostic role of *Lactobacillus spp.* as representatives of the normal microbiome of the lower urogenital tract. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(17):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-466>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время благодаря применению все более современных методов и технологий, таких как полное метагеномное секвенирование, 16S-РНК секвенирование и др., появляются данные о новых представителях *Lactobacillus spp.*, колонизирующих влагалище. На сегодняшний день известно около 20 различных *Lactobacillus spp.* Однако данные о роли различных *Lactobacillus spp.* в поддержании состояния нормоценоза весьма ограниченные и противоречивые. Основная цель данного литературного обзора – систематизировать уже имеющиеся знания о *Lactobacillus spp.* и их роли во влагалище, что в дальнейшем может способствовать определению основных векторов более детального изучения каждого представителя как индивидуально, так и в комплексе с остальными представителями нормального микробиома влагалища.

Отдельный интерес для микробиологов представляет изучение различных видов *Lactobacillus spp.*, которые составляют около 95% от нормального микробиома влагалища. *Lactobacillus spp.* – грамположительные анаэробные бактерии, которые колонизируют слизистую оболочку влагалища. Они выполняют защитную функцию за счет специфической адгезии к клеткам влагалищного эпителия, которая обеспечивается присутствующими в их клеточной стенке липотейхоевыми кислотами, что предотвращает фиксацию условно-патогенных микроорганизмов к влагалищному эпителию [1]; продукции веществ с антимикробными свойствами: молочная кислота, бактериоцины, этанол, CO₂, сукцинат, ацетат. *Lactobacillus spp.* продуцируют L-форму молочной кислоты из гликогена, некоторые представители *Lactobacillus spp.* синтезируют D-форму молочной кислоты. Благодаря этим особенностям поддерживается необходимый кислый уровень pH = 3,5–4,5, обеспечивается защита от проникновения патогенных бактерий, активируется иммунный ответ организма [2, 3]. Роль перекиси водорода (H₂O₂) в поддержании здоровья влагалища обсуждается. В научном труде Ю.Э. Доброхотовой и соавт. указано, что перекись водорода в высоких концентрациях способна подавлять рост *Lactobacillus spp.* в большей степени, чем представителей

патогенной флоры [4]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования роли перекиси водорода во влагалище. Нарушение баланса микрофлоры влагалища приводит к возникновению и прогрессированию различных заболеваний, таких как бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ).

РАЗНООБРАЗИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРОБИОМА НИЖНИХ ОТДЕЛОВ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

В настоящее время известно, что в течение жизни женщины происходят колебания видового состава микрофлоры влагалища. Классификация, предложенная J. Ravel et al. в 2011 г., представляет собой результат исследования 4 этнических групп здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста и объединение полученных бактериальных сообществ в 5 основных типов (community state type, CST). В CSTI, CSTII, CSTIII, CSTV преобладают *Lactobacillus spp.*, CSTIV характеризуется равномерным соотношением факультативных и облигатных анаэробов. Некоторые авторы выделяют в каждом типе несколько подтипов [3, 5]. При этом также отмечается, что для женщин в течение жизни характерен переход от одного типа бактериального сообщества в другое, при этом наиболее часто вероятен переход из CSTIII в CSTIV [6].

Возрастные колебания состава *Lactobacillus spp.* во влагалище связаны с изменением уровня стероидных половых гормонов, половой активностью, фазой менструального цикла, приемом синтетических препаратов. Так, в период менархе эстрогены способствуют накоплению в клетках вагинального эпителия гликогена, конечным продуктом метаболизма которого является молочная кислота, которая способствует поддержанию низких значений pH и росту *Lactobacillus spp.* [7, 8]. В исследовании S.D. Song et al. было показано, что у здоровых женщин во время менструации увеличивается разнообразие вагинальной микрофлоры, в том числе БВ-ассоциированных бактерий, при этом отмечается уменьшение количества

Lactobacillus spp. (в частности, *L. crispatus*) во время менструации. Обсуждается также взаимосвязь между микробиомом влагалища и уровнем эстрогена [9]. На основании этого можно сделать вывод, что микробный состав влагалища зависит от фазы менструального цикла. Однако данный вопрос в настоящий момент изучается, и необходимы дальнейшие исследования.

В данном литературном обзоре проанализирован ряд источников с целью описания представителей *Lactobacillus spp.*

НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЕ LACTOBACILLUS SPP.

Lactobacillus crispatus. *L. crispatus* являются грамположительными *Lactobacillus spp.*, доминирующими в CSTI, и представляют собой биомаркеры нормального влагалищного микробиома за счет активного синтеза молочной кислоты и поддержания самых низких значений pH влагалищной среды [7, 10, 11]. Это позволяет предупреждать развитие БВ и ИППП [12]. Вирус иммунодефицита человека, вирус герпеса 2-го типа и вирус папилломы человека реже встречаются у женщин, в вагинальном микробиоме которых преобладающим видом является *L. crispatus* [10]. Эти результаты могут быть крайне полезны в клинической практике для ряда пациентов, в связи с чем необходимо дальнейшее подтверждение вышеуказанной информации. В исследовании С. Argentini et al. был проведен скрининг генов, связанных продукцией бактериоцинов *L. crispatus*, и выделены 8 предполагаемых локусов бактериоцинов (LCB). Были проанализированы LCB3, LCB4, LCB5. Присутствие LCB3 и LCB5 ассоциировано с более высокой степенью ингибирования *Staphylococcus epidermidis*. Однако LCB3 и LCB5 имеют отрицательную корреляцию ингибирования *Gardnerella vaginalis*, а LCB4 – *Escherichia coli* [13]. *L. crispatus* способен *in vivo* и *in vitro* препятствовать адгезии *C. albicans* [14]. Однако под влиянием женских половых гормонов, особенно эстрогена, CSTI может переходить в CSTIII (с доминированием *L. iners*) или смешанное сообщество *Lactobacillus spp.*, но редко – в состояние дисбиоза [11]. В связи с имеющимися антимикробными свойствами *L. crispatus* очевидно, что этот вид лактобактерий играет значимую роль в предотвращении дисбиоза влагалища. В перспективе это может помочь применять имеющиеся знания в клинической практике.

Lactobacillus gasseri. *L. gasseri* является представителем нормального микробиома влагалища и доминирующим видом в CSTII. Штамм VHProbi E09 обладает способностью продуцировать антибактериальный пептид гассерицин, подавлять адгезию к клеткам эпителия влагалища и рост *Candida albicans* и *Gardnerella vaginalis* [15, 16]. По результатам полного геномного анализа *L. gasseri* VHProbi E09 содержит три гена, кодирующих бактериоцины, что указывает на его способность метаболизировать бактериоцин для подавления роста патогенных бактерий. Эта особенность может быть использована для дальнейшего применения этого штамма в качестве пробиотика в клинической практике для лечения заболеваний женских половых путей [16]. В исследовании F.Z. Qi et al. было показано, что *L. gasseri* способны восстанавливать микрофлору влагалища после лечения

БВ [17]. Присутствие *L. gasseri* указывает на наличие секреторного регулятора транскрипции и синтезируемых рибосомами антимикробных пептидов, которые коррелируют с противовоспалительным состоянием влагалища. Эти данные свидетельствуют о защитной роли *L. gasseri* в снижении риска развития ПР [15]. Данные результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении, и в перспективе это может использоваться в качестве индикатора благоприятных исходов беременности и для своевременной профилактики ПР, дисбиоза влагалища во время беременности. Исследование Q. Gao et al. показало, что *L. gasseri* LGV03, выделенные из шейки матки и влагалища женщин, не инфицированных ВПЧ, продемонстрировали способность модулировать врожденные иммунные реакции эпителия в виде усиления регуляции генов, связанных с противовирусными защитными механизмами, такими как интерфероны I и III типов, в эпителиальных клетках шейки матки человека. Полученные данные свидетельствуют о том, что LGV03 обладает потенциалом усиления врожденного иммунного ответа шейки матки, что может способствовать защите от вирусных инфекций, таких как ВПЧ, что нуждается в дальнейшем подтверждении. Также исследование показало, что LGV03 обладает противораковыми свойствами, подавляя рост ВПЧ-положительных клеток рака шейки матки человека. Ингибирование пролиферации раковых клеток было связано с остановкой клеточного цикла и ускорением апоптоза раковых клеток [18]. Полученные данные могут служить доказательством сильного противоракового и иммуномодулирующего эффектов *L. gasseri*, что может быть значимым в клинической практике для профилактики и лечения ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки. Необходимо актуализация данного вопроса в связи с высокой заболеваемостью в наше время раком шейки матки.

Lactobacillus johnsonii. Одна из представителей *Lactobacillus spp.*, обладающая антимикробными свойствами и являющаяся представителем нормального микробиома кишечника и влагалища человека [19, 20]. В исследовании *in vitro* штамм *L. johnsonii* UBLJ01 продемонстрировал хорошую выживаемость в изменяющихся условиях кислотности среды (при pH 6,5) по сравнению со штаммами *L. crispatus* UBLCP01 и *L. gasseri* UBLG36 [20]. Кроме того, в ряде исследований показано, что *L. johnsonii* обладает противовоспалительным (снижение уровня интерлейкина-17 (IL-17) и гамма-интерферона (IFN- γ)), иммуномодулирующим свойствами и способностью предотвращать рост патогенных бактерий [19, 21], в частности *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Proteus mirabilis* и *Candida albicans*, за счет продукции D-формы и L-формы молочной кислоты [20]. В исследовании *in vivo*, проведенном на крысах женского пола, *L. johnsonii* показали значительный терапевтический эффект против вульвовагинального кандидоза (ВВК) вместе с *L. acidophilus*, предотвращая рост гриба как во время, так и после консервативного лечения. Также *L. johnsonii* способствует минимизации повреждения влагалищного эпителия грибами рода *Candida*, на что также стоит обращать внимание при выборе способа лечения ВВК [21]. Обобщая имеющуюся информацию по *L. Johnsonii*, можно сделать вывод, что этот вид

лактобактерий нуждается в дальнейших исследованиях и в перспективе может быть использован в качестве пробиотика для лечения ВБК как в качестве монотерапии, так и в комбинации с уже имеющимися способами лечения.

Lactobacillus rhamnosus. Является одним из представителей нормоценоза влагалища и достаточно хорошо изучен на предмет полезных свойств для здоровья влагалища. Штамм *L. rhamnosus* GR-1 в качестве пробиотика в комбинации со штаммом *L. reuteri* RC-14 и метронидазолом привели к излечению БВ в 88% случаев, тогда как монотерапия метронидазолом – лишь в 40% случаев [11]. Данные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к лечению БВ. Этот вид лактобактерий синтезирует бактериоцин (Lactocin-160), способный образовывать временные поры на цитоплазматической мембране *G. vaginalis*, снижая осмотический потенциал патогена, а также в условиях кислой среды влагалища препятствует развитию биопленок этого патогена с особенно сильным ингибирующим эффектом на начальном этапе их образования [11, 22]. *L. rhamnosus* обладает антимикробными свойствами не только по отношению к *G. vaginalis*, но и к *A. vaginae*, *S. aureus* и *E. coli*, препятствуя фиксации адгезина и дальнейшей адгезии патогенов к эпителиальным клеткам влагалища, а также к *C. albicans*, подавляя экспрессию генов, связанных с образованием биопленок [11, 23, 24].

Lactobacillus acidophilus. Вид грамположительных *Lactobacillus spp.*, не образующих споры. Этот *Lactobacillus spp.* входит в состав нормального микробиома ротовой полости, кишечника и влагалища. *L. acidophilus* способны, аналогично остальным *Lactobacillus spp.*, синтезировать D-форму молочной кислоты для поддержания кислого pH вагинальной среды [25, 26]. В 2021 г. F. Flaviani et al. выявили, что *L. acidophilus* играют важную роль в предотвращении ПР на сроке до 34-й нед. беременности [27]. Однако в настоящее время механизмы положительного влияния *L. acidophilus* на предотвращение ПР не описаны, в связи с чем необходима актуализация данного вопроса. *L. acidophilus* способны предотвращать развитие дисбиоза влагалища, в частности БВ и АВ [28]. Также этот вид лактобактерий, вероятно, предотвращает развитие рака шейки матки у женщин, инфицированных hrHPV. Было выявлено, что у женщин с hrHPV-негативными мазками содержание *L. acidophilus* в мазке выше, чем у женщин с интраэпителиальной неоплазией высокой степени, что может быть связано с кислой средой влагалища у здоровых пациенток, благоприятной для роста *L. acidophilus* [29]. Однако высокое содержание этого вида лактобактерий ассоциируется с бесплодием. У пациенток с бесплодием содержание *L. acidophilus* в фолликулярной жидкости, а также в шейке матки и влагалище выше, чем у здоровых пациенток, не имеющих нарушений репродуктивной функции [25]. Эти результаты требуют дальнейшего анализа и подтверждения. В частности, необходимо изучение свойств *L. acidophilus*, за счет которых этот вид лактобактерий присутствует в повышенных количествах у женщин с бесплодием. В перспективе понимание патогенетических механизмов бесплодия у женщин с высоким количеством *L. acidophilus* может служить важным аспектом для улучшения репродуктивной функции.

Lactobacillus reuteri. Представитель нормального микробиома влагалища, который, как и остальные *Lactobacillus spp.*, участвует в поддержании оптимального pH среды и препятствует патогенной инвазии. Штамм *L. reuteri* PBS072 при пероральном применении в комбинации с *L. acidophilus* PBS066 благоприятно влияет на численность представителей нормоценоза влагалища: на 7-й день применения было отмечено значительное увеличение бифидобактерий и *Lactobacillus spp.* во влагалище [11]. Эти *Lactobacillus spp.* в качестве потенциальных пробиотиков могут быть применимы в клинической практике для профилактики/лечения дисбиоза влагалища как вспомогательный метод. Также *L. reuteri in vivo* продемонстрировали профилактическую эффективность против АВ. Введение штамма *L. reuteri* MT180537 привело к снижению численности патогенных бактерий, ассоциированных с АВ, особенно *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Также было отмечено снижение количества провоспалительных цитокинов, которые могут усугублять АВ [30]. Безопасность применения, антибактериальный и противовоспалительный эффекты *L. reuteri* в перспективе могут помочь в лечении такого актуального в наше время заболевания, как АВ, в том числе у беременных женщин, в связи с чем необходимы дополнительные исследования.

Lactobacillus casei. Этот вид лактобактерий был впервые описан японским ученым Dr. Shirota в 1935 г. В совокупности с другими представителями рода *Lactobacillus spp.* *L. casei* участвует в поддержании кислой среды во влагалище, препятствуя тем самым развитию и прогрессированию дисбиоза [31]. Имеются также сведения об антимикробной активности *L. casei* против *G. vaginalis* за счет препятствования образованию биопленок патогена [22] и *Candida spp. in vitro*. Вероятно, такой эффект в отношении грибов рода *Candida* достигается за счет продукции молочной кислоты, а также препятствования первоначальной адгезии *Candida spp.* к клеткам эпителия путем подавления образования и роста гиф гриба, которые определяют степень патогенности. Таким образом, *L. casei* предотвращают развитие ВБК и дальнейшее проникновение патогена в системный кровоток с развитием системной инфекции [31]. Учитывая уже имеющиеся данные о благоприятном влиянии *L. casei* на организм человека, необходимо дальнейшее изучение возможного влияния на здоровье женской репродуктивной системы *in vivo* для подтверждения имеющихся данных.

Lactobacillus delbrueckii. Вид лактобактерий, которые подразделяются на 6 подвидов: *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. delbrueckii subsp. lactis*, *L. delbrueckii subsp. jakobsenii*, *L. delbrueckii subsp. delbrueckii*, *L. delbrueckii subsp. sunkii* и *L. delbrueckii subsp. indicus* [32]. Этот вид лактобактерий, как и другие представители *Lactobacillus spp.*, поддерживает оптимальные значения pH влагалищной среды. При этом *L. delbrueckii* продемонстрировали выживаемость и рост культуры в условиях повышенных значений pH влагалищной среды (pH 6–7) в течение 6 ч инкубации. При инкубации в условиях пониженной кислотности pH = 3 и pH = 3,5 в течение первых 6 и 24 ч наблюдалось замедление роста культур со стабилизацией в течение 12 ч [33].

На основании таких результатов можно сделать вывод, что *L. delbrueckii* могут приспосабливаться к изменяющимся условиям влагалищной среды и, вероятно, даже в условиях нарушения кислотной среды влагалища способны обеспечивать защиту от патогенных микроорганизмов. Этот вид лактобактерий обладает протективной активностью против ряда патогенных бактерий, персистенция которых приводит к дисбиозу влагалища. *L. delbrueckii* способны эффективно подавлять рост грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli* и *Gardnerella*. Также этот вид лактобактерий способен подавлять высвобождение провоспалительных цитокинов, участвуя в регуляции местного иммунитета [33]. Присутствие *L. delbrueckii* во влагалищных мазках ассоциируется с благоприятными исходами беременности [34]. Также было показано, что *L. delbrueckii* оказывают благоприятное влияние на пациенток с гинекологическим раком, получающих лучевую терапию. Радиация повреждает здоровые клетки слизистой оболочки и снижает эстроген-индуцированную секрецию гликогена, который является важным источником углерода для *Lactobacillus spp.* Это приводит к снижению численности *Lactobacillus spp.*, создает благоприятную среду для роста патогенных бактерий. Применение *L. delbrueckii* у пациенток, получающих лучевую терапию, предотвращает нарушение состава нормального микробиома влагалища, вызванное лучевой терапией, за счет ингибирования роста *G. vaginalis*, *Prevotella* и *Streptococcus* у пациенток. Предположительно, это связано с продукцией антимикробных веществ, таких как молочная кислота, перекись водорода. В исследовании *in vitro* на клетках SiHa было показано, что этот вид лактобактерий обладает противоопухолевыми свойствами за счет снижения экспрессии HPV16-E6, HPV16-E7, IL-6 и MAP7 и повышения регуляции BAX, Caspase-3, Caspase-9 и IF [35]. Эти результаты указывают на то, что данный *Lactobacillus spp.* действительно может оказывать противоопухолевое действие, подавляя пролиферацию клеток и способствуя апоптозу, а также препятствует развитию дисбиоза влагалища. Однако данные результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении в исследованиях и могут иметь большое значение в лечении различных видов гинекологического рака, восстановлении состава влагалищного микробиома и качества жизни пациенток в перспективе.

Lactobacillus helveticus. Вид лактобактерий, который демонстрирует способность предотвращать и подавлять рост патогенных бактерий, способствующих развитию БВ и ВВК за счет снижения концентрации провоспалительных цитокинов, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (индуцируемая NO-синтаза) и COX-2, а также за счет усиления синтеза провоспалительных цитокинов IL-10 [36, 37]. В исследовании J.Y. Kim et al. были описаны механизмы предотвращения развития БВ у пациенток: штамм *L. helveticus* NY7801 (NY7801) при пероральном применении демонстрирует хорошую выживаемость в желудочно-кишечном тракте [36]. Попадая во влагалище, прикрепляется к эпителиальным клеткам, выделяет органические кислоты и H₂O₂ для подавления колонизации и роста патогенных бактерий. *L. helveticus* также в 80%

случаев подавляла формирование биопленок *G. vaginalis* за счет предотвращения синтеза вагинолизина и сиалидазы. Однако имеется ограничение данного исследования ввиду того, что был изучен лишь 1 штамм в отношении только *G. vaginalis*. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования других штаммов этого вида лактобактерий для изучения их влияния как на различные виды урогенитальных патогенов, так и на организм человека в целом. В исследовании D. Vasundhara et al. изучалось разнообразие влагалищного микробиома у беременных женщин с БВ и здоровых беременных женщин, в результате чего было выявлено, что у здоровых беременных женщин имеется высокая численность *L. helveticus*, в то время как женщины с положительным результатом на БВ отличались более высоким α -разнообразием и меньшим количеством *L. helveticus* [37]. Это может быть использовано в дальнейшем как фактор предрасположенности к изменению нормального состава влагалищного микробиома у беременных женщин. Полученные в данном исследовании результаты должны быть подтверждены в новых исследованиях.

Lactobacillus iners. Являются доминирующими *Lactobacillus spp.* в CSTIII. Они выполняют защитную функцию, предупреждая развитие ИППП, БВ, ВВК, за счет продукции молочной кислоты, бактериоцинов, экспрессии цитокинов. Этот вид лактобактерий предотвращает рост патогенной флоры за счет активации врожденного иммунитета. *L. iners* хорошо приспосабливаются к изменяющимся условиям и обладают хорошими адаптационными способностями. Было обнаружено, что три гена (инеролизин, ZnuA и hsdR) тесно связаны со специфической адаптацией *L. iners* к условиям влагалищной среды. Инеролизин – порообразующий белок, который активен в кислой среде влагалища. Благодаря ему *L. iners* получают необходимые для жизнедеятельности нутриенты от организма-хозяина. ZnuA – связывающий цинк белок, необходимый для ионного гомеостаза. hsdR, по ряду предположений, участвует в защите от бактериофагов при БВ [23]. Однако *L. iners* отличаются от других *Lactobacillus spp.* тем, что не только присутствуют в здоровом влагалище, но и обнаруживаются в значительных количествах при БВ и поэтому могут служить специфическим маркером этого заболевания [11, 28, 38]. *L. iners* синтезируют цитолизин – инеролизин, схожий по своим свойствам с вагинолизином, производимым *G. vaginalis*. *L. iners* резистентны к метронидазолу и поэтому могут быть обнаружены в определенных количествах после курса лечения БВ метронидазолом [39]. *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* могут производить D- и L-формы молочной кислоты путем ферментации гликогена, тогда как *L. iners* могут производить только L-форму молочной кислоты ввиду отсутствия соответствующего гена, кодирующего синтез D-лактатдегидрогеназы [11, 23]. H.N. Basavarabhu et al. показали, что L-форма молочной кислоты имеет более низкую эффективность в предупреждении инвазии патогенных бактерий [38]. В другом исследовании было указано, что *L. iners* не способны производить как D-, так и L-форму молочной кислоты [6]. Отсутствие D-молочной

кислоты ассоциировано с разрушением внеклеточного матрикса и, следовательно, с миграцией патогенных бактерий. Вероятно, неспособность *L. iners* продуцировать именно D-форму молочной кислоты является предпосылкой к развитию дисбиоза влагалища и трансформации в CSTIV у женщин с морфотипом CSTIII [34]. В настоящее время до сих пор актуален вопрос о том, патогенными или полезными микроорганизмами являются *L. iners*. В исследовании K. Yoshimura et al. отмечено, что *L. iners* не следует относить к *Lactobacillus spp.*, поскольку они являются относительно грамотрицательными бактериями и не всегда могут быть идентифицированы как *Lactobacillus spp.* по шкале Ньюджента (Nugent score). В клинической практике *L. iners* чаще относят к патогенной флоре и лечат антибактериальными препаратами по схеме, как при БВ [12]. В связи с такими противоречивыми и неоднозначными данными необходимо дальнейшее изучение этого вида лактобактерий и его влияния на организм.

МАЛОИЗУЧЕННЫЕ LACTOBACILLUS SPP.

Lactobacillus curvatus. Представители *Lactobacillus spp.*, способные синтезировать бактерицины II класса: Curvacin A и Sakacin P, ингибирующие рост патогенных бактерий, таких как *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus* [40]. *Listeria monocytogenes* является возбудителем урогенитальных инфекций, ее персистенция во влагалище у беременных приводит к невынашиванию беременности [41]. *S. aureus* способен вызывать АВ, неблагоприятные исходы родов, связанные с восходящим инфицированием, и неонатальные инфекции, связанные с фактором вирулентности Panton – Valentine Leukocidin (PVL) у ряда штаммов [42, 43]. Однако способность *L. curvatus* продуцировать бактерицины на данный момент времени получила широкое применение лишь в пищевой промышленности. Применение *L. curvatus* HY7601 снижает интенсивность адипогенеза благодаря регуляции факторов транскрипции, ассоциированных с адипогенезом, что в результате приводит к снижению массы тела [40]. *L. curvatus* KU15003 в качестве парапробиотика продемонстрировал высокую иммуномодулирующую активность и потенциальную антиоксидантную активность у макрофагов RAW 264.7. Этот же штамм стимулирует выброс таких провоспалительных цитокинов, как TNF, IL-6 и IL-1 β [44]. Однако этих данных недостаточно для четкого понимания роли *L. curvatus* в микробиоме влагалища, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований для более подробного описания этого вида лактобактерий и определения целесообразности его применения в клинической практике, а также необходимо подтверждение уже имеющихся данных о пользе *L. curvatus* для регуляции массы тела, процессов воспаления, показателей липидограммы и уровня холестерина.

Lactobacillus fermentum. Вид лактобактерий, представляющий собой часть нормального микробиома влагалища и кишечника человека [45, 46]. Способен поддерживать оптимальный pH влагалища, обеспечивая защиту от патогенных микроорганизмов. В настоящее время имеется

ограниченное число научных трудов, в которых подробно описывается этот *Lactobacillus spp.* и его роль во влагалищном микробиоме. В исследовании F. Deidda et al. [46] показано, что *L. fermentum* имеют противогрибковые свойства, в особенности в отношении представителей грибов рода *Candida*, за счет способности поддерживать уровень pH влагалища = 4,5 путем ферментативного метаболизма. Эти значения pH предотвращают рост *Candida*. Авторы определили, что протестированные штаммы *L. fermentum* LF5, LF09, LF10 и LF11 способны значительно ингибировать рост 5 видов *Candida in vitro* по сравнению с применяющимися в широкой клинической практике лекарственными препаратами из группы азолов, за исключением *C. parapsilosis*. В исследовании S.J. Jang et al. [47] был также продемонстрирован значительный противогрибковый эффект *L. fermentum* в отношении *Candida*: применение *L. fermentum* SNUV175 в комбинации с *L. crispatus* SNUV220 значительно снижает концентрацию *C. albicans* во влагалище при интравагинальном введении в течение 2 нед., что подтверждает терапевтический потенциал этих лактобактерий в борьбе с кандидозными инфекциями. Данные результаты нуждаются в подтверждении, и в случае успеха дальнейших исследований *L. fermentum* может стать важной составляющей при лечении ВВК. Также имеется подтвержденная экспериментальным путем информация, что *L. fermentum*, продуцируя H₂O₂, бактерицины и образуя биопленки, способен ингибировать рост патогенной флоры в кишечнике (*Clostridium perfringens*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium* и *Klebsiella pneumoniae*). Также этот вид лактобактерий может служить в качестве пробиотика с антимикробными свойствами за счет способности снижать уровень провоспалительных медиаторов, TNF- α в клетках кишечника, что было доказано *in vivo*. *In vitro* *L. fermentum* продемонстрировал способность к коагрегации с желудочно-кишечными патогенными микроорганизмами [45]. Эти свойства *L. fermentum* также нуждаются в дальнейшем подтверждении.

Lactobacillus paracasei. Вид лактобактерий, который находится в стадии изучения. В настоящее время имеются научные труды, в которых описано благоприятное влияние *Lactobacillus paracasei* на поддержание здоровья влагалища [48, 49]. В исследовании E.C. Moon et al. имеются данные о том, что интравагинальное введение *L. paracasei* CH88 способствует снижению уровня IL-1 β , IL-6, и TNF- α , а также отмечено, что интравагинальное введение этого штамма в комбинации с метронидазолом способствует снижению уровня колониеобразующих единиц *G. vaginalis* в образце влагалищной жидкости [49]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было выявлено, что пероральное применение штамма *L. paracasei* LPC-S01 способствует изменениям влагалищного микробиома женщин в положительную сторону за счет увеличения количества бактерий, которые являются важной составляющей нормальной микробиоты влагалища, а также этот вид лактобактерий снижает численность *Gardnerella*, *Prevotella* и *Atopobium*, которые ассоциированы с БВ. Однако эффект от применения *L. paracasei* сохранился только в период перорального применения капсул,

при переходе на плацебо состав вагинального микробиома возвращался к исходному [48]. Учитывая благоприятное влияние *L. paracasei* на микробиом влагалища, необходимо дальнейшее исследование свойств этого вида лактобактерий и поиск новых форм применения в клинической практике с длительным позитивным эффектом.

Lactobacillus coleohominis. *L. coleohominis* – малоизученный в настоящее время немногочисленный представитель рода *Lactobacillus spp.* [50]. Первые упоминания об этом виде лактобактерий представлены в научном труде N. Nikolaitchouk et al. *L. coleohominis* представляют собой палочковидные грамположительные факультативные анаэробы, отличающиеся от других бактерий как филогенетически, так и фенотипически [51]. *Lactobacillus coleohominis* демонстрирует значительное генетическое отличие от других *Lactobacillus spp.* со значением дивергенции последовательности 16S рНК, равным 4, что указывает на классификацию как новый вид. В 2011 г. в работе N.A.M. Ayala указано, что *Lactobacillus coleohominis* продемонстрировали сходство с *Lactobacillus iners* с точки зрения морфологии клеток, моделей агрегации и характеристик белков клеточной мембраны. Это указывает на то, что *L. coleohominis* не может обеспечивать надежную защиту от патогенных микроорганизмов. Однако присутствие гена белка S-слоя, CbsA, у *L. coleohominis*, выявленное при проведении ПЦР и подтвержденное результатами инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR), предполагает потенциальную роль этого вида лактобактерий в механизмах противомикробной защиты [52]. Не имеется более современных литературных источников с более подробным описанием этого вида лактобактерий, что требует актуализации данного вопроса.

Lactobacillus jensenii. Вид лактобактерий, который является доминирующим в CSTV и имеет большое значение в предотвращении роста урогенитальных патогенов, таких как кишечная палочка, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus* и *Enterobacter aerogenes*, *G. vaginalis* [11, 53]. Микробиом, в котором преобладает *L. jensenii*, является одним из наименее охарактеризованных CST. Он характеризуется как стабильная (рН 4,2), без переходов в другие CST [20]. Предполагается, что именно этот

вид лактобактерий за счет интенсивного синтеза D-формы молочной кислоты играет важную роль в поддержании кислой среды во влагалище, что является проявлением противомикробного свойства *L. jensenii*. Значительное усиление роста этого вида лактобактерий отмечается во время беременности под влиянием женских половых гормонов, в частности эстрогенов [6]. Также *L. jensenii*, ввиду генетических особенностей строения различных штаммов, могут служить своеобразными предикторами ПР. В научном труде S.R.C. Nori et al. было определено, что разные штаммы *L. jensenii* могут оказывать влияние на исходы беременности. Штаммы, полученные при ПР, генетически отличаются от штаммов, полученных от женщин с доношенной беременностью. В случае преждевременных родов были выявлены уникальные генетические признаки, включая гены, участвующие в синтезе клеточной стенки, метаболизме лактата и ацетата, что может указывать на возможную роль в патофизиологии преждевременных родов [54]. На эту взаимосвязь также стоит обратить внимание и подтвердить в исследованиях.

ВЫВОДЫ

Таким образом, большинство из описанных *Lactobacillus spp.* имеют важное значение для поддержания здоровья влагалища, профилактики дисбиоза и подавления роста патогенных микроорганизмов как индивидуально, так и в комбинации с другими лактобактериями. Перспективными являются исследования по внедрению лактобактерий в широкую врачебную практику. Вероятно, комбинации из лактобактерий и уже используемых в настоящее время лекарственных препаратов смогут показать более широкий терапевтический эффект по сравнению с монотерапией у женщин разных возрастных групп, у беременных и небеременных женщин. Однако не все лактобактерии имеют положительное влияние на здоровье женского организма и репродуктивные исходы, что также должно учитываться в широкой клинической практике.

Поступила / Received 12.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2024

Принята в печать / Accepted 20.10.2024



Список литературы / References

1. Тихомиров АЛ, Казенашев ВВ. Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом. *Медицинский совет*. 2022;16(5):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.
2. Tikhomirov AL, Kazenashev VV. Restoration of the vaginal microbiota in patients with bacterial vaginosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.
3. Юсупова НА, Негмаджонов ББ, Бердиярова ШШ. Роль сбалансированной микрофлоры в поддержании гомеостаза влагалища. *Достижения науки и образования*. 2020;14(68):73–76. Режим доступа: <https://scientifictext.ru/images/PDF/2020/68/DNO-14-68-.pdf>.
4. Yusupova NA, Negmadzhonov BB, Berdiyarova SHSH. The role of balanced microflora in maintaining vaginal homeostasis. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2020;14(68):73–76. (In Russ.) Available at: <https://scientifictext.ru/images/PDF/2020/68/DNO-14-68-.pdf>.
5. Бахарева ИВ. Роль вагинальной микробиоты в сохранении женского репродуктивного здоровья: обзор литературы (часть 2). *Репродуктивная медицина*. 2022;2(51):45–54. <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.45-54>.
6. Bahareva IV. The role of vaginal microbiota in maintaining women's reproductive health: literature review (part 2). *Reproductive Medicine*. 2022;2(51):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.2.2022.45-54>.
7. Доброхотова ЮЭ, Казанцева ВД, Озолина ЛА. Бактериальный вагиноз: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2023;10(3):209–218. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-3-209-218>.
8. Dobrokhotova YuE, Kazantseva VD, Ozolina LA. Bacterial vaginosis: modern aspects of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(3):209–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-3-209-218>.
9. France MT, MaB, Gajer P, Brown S, Humphrys MS, Holm JB et al. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition. *Microbiome*. 2020;8(1):166. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00934-6>.
10. Созонова ЕА, Чапова НЕ, Буданова ЕВ. Динамические изменения микробиоты влагалища женщины. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):106–114. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-106-114>.
11. Sozonova EA, Chapova NE, Budanova EV. Dynamic changes in the women's

- vaginal microbiota. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4): 106–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-106-114>.
7. Доброхотова ЮЭ, Шадрова ПА, Комаров В.И. Микробиота влагалища в период менопаузального перехода: роль лактобактерий. *Гинекология*. 2021;23(3):214–221. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200905>. Dobrokhotova YuE, Shadrova PA, Komarov VI. Vaginal microbiota during the menopausal transition: the role of lactobacilli. *Gynecology*. 2021;23(3): 214–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.3.200905>.
 8. 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>.
 9. Song SD, Acharya KD, Zhu JE, Deveney CM, Walther-Antonio MRS, Tetel MJ, Chia N. Daily Vaginal Microbiota Fluctuations Associated with Natural Hormonal Cycle, Contraceptives, Diet, and Exercise. *mSphere*. 2020;5(4):e00593-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00593-20>.
 10. Доброхотова ЮЭ, Бондаренко КР, Шадрова ПА. Роль лактобактерий в восстановлении нормальной микробиоты влагалища. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(2):126–132. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-126-132>. Dobrokhotova YuE, Bondarenko KR, Shadrova PA. The role of lactobacilli in restoring normal vaginal microbiota. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(2):126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-126-132>.
 11. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4>.
 12. Yoshimura K, Ogawa M, Saito M. In vitro characteristics of intravaginal Lactobacilli; why is L. iners detected in abnormal vaginal microbial flora? *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(3):671–677. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05634-y>.
 13. Argentini C, Fontana F, Alessandri G, Lugli GA, Mancabelli L, Ossiprandi MC et al. Evaluation of Modulatory Activities of Lactobacillus crispatus Strains in the Context of the Vaginal Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022;10(2):e0273321. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02733-21>.
 14. De Gregorio PR, Parolin C, Abruzzo A, Luppi B, Protti M, Mercolini L et al. Bioadherent from vaginal Lactobacillus crispatus BC1 as a promising agent to interfere with Candida adhesion. *Microb Cell Fact*. 2020;19(1):133. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01390-5>.
 15. Kumar S, Kumari N, Talukdar D, Kothidar A, Sarkar M, Mehta O et al. The Vaginal Microbial Signatures of Preterm Birth Delivery in Indian Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:622474. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.622474>.
 16. Zhang J, Li K, Cao T, Duan Z. Characterization of a Lactobacillus gaseri strain as a probiotic for female vaginitis. *Sci Rep*. 2024;14(1):14426. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-65550-y>.
 17. Qi F, Fan S, Fang C, Ge L, Lyu J, Huang Z et al. Orally administered Lactobacillus gasseri TM15 and Lactobacillus crispatus LG55 can restore the vaginal health of patients recovering from bacterial vaginosis. *Front Immunol*. 2023;14:1125239. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125239>.
 18. Gao Q, Fan T, Luo S, Zheng J, Zhang L, Cao L et al. Lactobacillus gasseri LGV03 isolated from the cervico-vagina of HPV-cleared women modulates epithelial innate immune responses and suppresses the growth of HPV-positive human cervical cancer cells. *Transl Oncol*. 2023;55:101714. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101714>.
 19. Zhang Z, Zhao L, Wu J, Pan Y, Zhao G, Li Z, Zhang L. The Effects of Lactobacillus johnsonii on Diseases and Its Potential Applications. *Microorganisms*. 2023;11(10):2580. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102580>.
 20. Ahire JJ, Sahoo S, Kashikar MS, Heerekar A, Lakshmi SG, Madempudi RS. In Vitro Assessment of Lactobacillus crispatus UBLCP01, Lactobacillus gasseri UBLG36, and Lactobacillus johnsonii UBLJ01 as a Potential Vaginal Probiotic Candidate. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023;15(2):275–286. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09838-9>.
 21. ElFeky DS, Awad AR, Shamseldien AM, Mowafy HL, Hosny SA. Comparing the therapeutic potentials of Lactobacillus johnsonii vs. Lactobacillus acidophilus against vulvovaginal candidiasis in female rats: an in vivo study. *Front Microbiol*. 2023;14:1222503 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1222503>.
 22. He Y, Na R, Niu X, Xiao B, Yang H. Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus casei Affect Various Stages of Gardnerella Species Biofilm Formation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:568178. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.568178>.
 23. Zheng N, Guo R, Wang J, Zhou W, Ling Z. Contribution of Lactobacillus iners to Vaginal Health and Diseases: A Systematic Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:792787. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.792787>.
 24. He Y, Niu X, Wang B, Na R, Xiao B, Yang H. Evaluation of the Inhibitory Effects of Lactobacillus gasseri and Lactobacillus crispatus on the Adhesion of Seven Common Lower Genital Tract Infection-Causing Pathogens to Vaginal Epithelial Cells. *Front Med*. 2020;7:284. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00284>.
 25. Dong YH, Fu Z, Zhang NN, Shao JY, Shen J, Yang E et al. Urogenital tract and rectal microbiota composition and its influence on reproductive out-
- comes in infertile patients. *Front Microbiol*. 2023;14:1051437. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1051437>.
26. Molina MA, Melchers WJG, Núñez-Samudio V, Landires I. The emerging role of Lactobacillus acidophilus in the cervicovaginal microenvironment. *Lancet Microbe*. 2024;5(1):e6–e7. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00315-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00315-4).
 27. Flaviani F, Hezelgrave NL, Kanno T, Prosdociemi EM, Chin-Smith E, Ridout AE et al. Cervicovaginal microbiota and metabolome predict preterm birth risk in an ethnically diverse cohort. *JCI Insight*. 2021;6(16):e149257. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.149257>.
 28. Pacha-Herrera D, Erazo-García MP, Cueva DF, Orellana M, Borja-Serrano P, Arboleda C et al. Clustering Analysis of the Multi-Microbial Consortium by Lactobacillus Species Against Vaginal Dysbiosis Among Ecuadorian Women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:863208. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.863208>.
 29. Andralojc KM, Molina MA, Qiu M, Spruijtenburg B, Rasing M, Pater B et al. Novel high-resolution targeted sequencing of the cervicovaginal microbiome. *BMC Biol*. 2021;19(1):267. <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01204-z>.
 30. Shazadi K, Ahmad SZ, Ahmad SS, Arshad N. In vivo prophylactic efficacy of Lactobacillus reuteri MT180537 against aerobic vaginitis. *Microb Pathog*. 2021;160:105197. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105197>.
 31. Paniagua AL, Correia AF, Pereira LC, de Alencar BM, Silva FBA, Almeida RM, de Medeiros Nóbrega YK. Inhibitory effects of Lactobacillus casei Shirota against both Candida auris and Candida sp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):237. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03405-z>.
 32. Baek MG, Kim KW, Yi H. Subspecies-level genome comparison of Lactobacillus delbrueckii. *Sci Rep*. 2023;13(1):3171. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29404-3>.
 33. Bnfaga AA, Lee KW, Than LTL, Amin-Nordin S. Antimicrobial and immunoregulatory effects of Lactobacillus delbrueckii 45E against genitourinary pathogens. *J Biomed Sci*. 2023;30(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00913-7>.
 34. 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>.
 35. Bi Z, Wang Q, Yang T, Liu Y, Yuan J, Li L, Guo Y. Effect of Lactobacillus delbrueckii subsp. lactis on vaginal radiotherapy for gynecological cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):10105. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37241-7>.
 36. Kim JY, Moon EC, Kim JY, Kim HJ, Heo K, Shim JJ, Lee JL. Lactobacillus helveticus HY7801 ameliorates bacterial vaginosis by inhibiting biofilm formation and epithelial cell adhesion of Gardnerella vaginalis. *Food Sci Biotechnol*. 2022;32(4):507–515. <https://doi.org/10.1007/s10068-022-01208-7>.
 37. Vasundhara D, Raju VN, Hemalatha R, Nagpal R, Kumar M. Vaginal & gut microbiota diversity in pregnant women with bacterial vaginosis & effect of oral probiotics: An exploratory study. *Indian J Med Res*. 2021;153(4):492–502. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_350_19.
 38. Basavaprabhu HN, Sonu KS, Prabha R. Mechanistic insights into the action of probiotics against bacterial vaginosis and its mediated preterm birth: An overview. *Microb Pathog*. 2020;141:104029. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104029>.
 39. Lee S, Oh KY, Hong H, Jin CH, Shim E, Kim SH, Kim BY. Community State Types of Vaginal Microbiota and Four Types of Abnormal Vaginal Microbiota in Pregnant Korean Women. *Front Public Health*. 2020;8:507024. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.507024>.
 40. Chen Y, Yu L, Qiao N, Xiao Y, Tian F, Zhao J et al. Latilactobacillus curvatus: A Candidate Probiotic with Excellent Fermentation Properties and Health Benefits. *Foods*. 2020;9(10):1366. <https://doi.org/10.3390/foods9101366>.
 41. Skowron K, Katarzyna, Grudlewska-Buda K, Wiktorczyk-Kapischke N, Watecka-Zacharska E, Kraszewska Z et al. Effect of intimate hygiene fluids on the number of Listeria monocytogenes isolated from women. *Med Res J*. 2022;7(1):24–31. <https://doi.org/10.5603/mrj.a2022.0005>.
 42. Lyon LM, Doran KS, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* Fibronectin-Binding Proteins Contribute to Colonization of the Female Reproductive Tract. *Infect Immun*. 2023;91(1):e0046022. <https://doi.org/10.1128/iai.00460-22>.
 43. Bwanga F, Mukashyaka C, Kateete DP, Tumuhameye J, Okeng A, Aboce E et al. Vaginal colonization with virulent and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among Ugandan women in Labour. *BMC Microbiol*. 2024;24(1):307. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03460-9>.
 44. Hyun JH, Woo IK, Kim KT, Park YS, Kang DK, Lee NK, Paik HD. Heat-Treated Paraprobiotic *Latilactobacillus sakei* KU15041 and *Latilactobacillus curvatus* KU15003 Show an Antioxidant and Immunostimulatory Effect. *J Microbiol Biotechnol*. 2024;34(2):358–366. <https://doi.org/10.4014/jmb.2309.09007>.
 45. Tajdozian H, Seo H, Kim S, Rahim MA, Lee S, Song HY. Efficacy of *Lactobacillus fermentum* Isolated from the Vagina of a Healthy Woman against Carbapenem-Resistant *Klebsiella* Infections In Vivo. *J Microbiol Biotechnol*. 2021;31(10):1383–1392. <https://doi.org/10.4014/jmb.2103.03014>.
 46. Deidda F, Amoroso A, Nicola S, Graziano T, Pane M, Allesina S et al. The In Vitro Effectiveness of Lactobacillus fermentum Against Different

- Candida Species Compared With Broadly Used Azoles. *J Clin Exp Gastroenterol*. 2016;50(Suppl. 2):S171–S174. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000686>.
47. Jang SJ, Lee K, Kwon B, You HJ, Ko G. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans*. *Sci Rep*. 2019;9(1):8121. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44579-4>.
48. Koirala R, Gargari G, Arioli S, Taverniti V, Fiore W, Grossi E et al. Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *FEMS Microbiol Ecol*. 2020;96(6):fiae084. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiae084>.
49. Moon EC, Park MS, Lim T, Kim RH, Ji GE, Kim SY, Hwang KT. Antibacterial effect of cell-free supernatant fraction from *Lactobacillus paracasei* CH88 against *Gardnerella vaginalis*. *Sci Rep*. 2022;12(1):4763. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08808-7>.
50. Pramanick R, Nathani N, Warke H, Mayadeo N, Aranha C. Vaginal Dysbiotic Microbiome in Women With No Symptoms of Genital Infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:760459. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.760459>.
51. Nikolaitchouk N, Wachter C, Falsen E, Andersch B, Collins MD, Lawson PA. *Lactobacillus coleohominis* sp. nov., isolated from human sources. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001;51(6):2081–2085. <https://doi.org/10.1099/00207713-51-6-2081>.
52. Ayala NAM. Characterization of an S-Layer-Like Protein and Select Antimicrobial Factors of the Novel Species *Lactobacillus Coleohominis*. *Theses & Dissertations*. 2011;63. Режим доступа: https://athenaum.uivv.edu/uiiv_etds/63.
53. Navarro S, Aba H, Colmer-Hamood JA, Ventolini G, Hamood AN. Under conditions closely mimicking vaginal fluid, *Lactobacillus jensenii* strain 62B produces a bacteriocin-like inhibitory substance that targets and eliminates *Gardnerella* species. *Microbiology (Reading)*. 2023;169(11):001409. <https://doi.org/10.1099/mic.0.001409>.
54. Nori SRC, McGuire TK, Lawton EM, McAuliffe FM, Sinderen DV, Walsh CJ et al. Profiling of vaginal *Lactobacillus jensenii* isolated from preterm and full-term pregnancies reveals strain-specific factors relating to host interaction. *Microb Genom*. 2023;9(11):001137. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001137>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.Р. Бахтияров, Т.Д. Капырина, И.В. Игнатко
 Написание текста – Е.В. Сиякова, А.С. Зуева
 Обзор литературы – Т.Д. Капырина, Е.В. Сиякова
 Анализ материала – Т.Д. Капырина, А.С. Зуева, Е.В. Сиякова
 Редактирование – К.Р. Бахтияров, И.В. Игнатко
 Утверждение окончательного варианта статьи – К.Р. Бахтияров, И.В. Игнатко

Contribution of authors:

Concept of the article – Kamil R. Bakhtiyarov, Tatyana D. Kapryrina, Irina V. Ignatko
 Text development – Elizaveta V. Siniakova, Alina S. Zueva
 Literature review – Tatyana D. Kapryrina, Elizaveta V. Siniakova
 Material analysis – Tatyana D. Kapryrina, Alina S. Zueva, Elizaveta V. Siniakova
 Editing – Kamil R. Bakhtiyarov, Irina V. Ignatko
 Approval of the final version of the article – Kamil R. Bakhtiyarov, Irina V. Ignatko

Информация об авторах:

Бахтияров Камиль Рафаэлевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; doctorbah@mail.ru

Игнатко Ирина Владимировна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Сиякова Елизавета Владиславовна, студент предпринимательского трека индивидуальной образовательной программы в рамках специализации «врач-исследователь» Института клинической медицины имени И.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; sinyakova.liza@yandex.ru

Зуева Алина Сергеевна, студент исследовательского трека индивидуальной образовательной траектории, реализуемой на базе Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; alina-zueva02@mail.ru

Капырина Татьяна Дмитриевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; taty-kapryri@yandex.ru

Information about the authors:

Kamil R. Bakhtiyarov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; doctorbah@mail.ru

Irina V. Ignatko, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Elizaveta V. Siniakova, Student of the Entrepreneurial Track of an Individual Educational Program within the Framework of the Specialization "Research Physician", Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; sinyakova.liza@yandex.ru

Alina S. Zueva, Student of the Research Track of an Individual Educational Trajectory, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; alina-zueva02@mail.ru

Tatyana D. Kapryrina, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; taty-kapryri@yandex.ru

Ожирение и дефицит железа: какая связь и как лечить?

Т.А. Федорова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>, tfedorova1@mail.ru

Е.В. Стрельникова, <http://orcid.org/0000-0002-6926-8414>, e_strelnikova@oparina4.ru

С.Р. Гурбанова, <http://orcid.org/0000-0003-3491-1868>, s_gurbanova@oparina4.ru

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

Резюме

Представлен обзор литературных и собственных данных об этиологии и патогенезе дефицита железа и железodefицитной анемии у пациенток с ожирением. Ожирение рассматривается как субклиническое системное хроническое воспаление, что связано с повышением уровня гепцидина, который является ключевым медиатором анемии при воспалении. Пациентам с ожирением следует проводить периодический скрининг статуса железа и феррокинетических показателей. Сегодня в клинической практике для лечения дефицита железа (ДЖ) и железodefицитной анемии (ЖДА) используются новые препараты железа для перорального применения с лучшей переносимостью и абсорбцией. К ним относятся препараты сукросомального железа (СЖ). СЖ представляет собой инновационный пероральный железосодержащий носитель, в котором пирофосфат железа заключен в фосфолипидный матрикс, покрытый сукрестером, что обеспечивает защиту сукросомального железа от воздействия желудочного сока, исключая контакт со слизистой желудочно-кишечного тракта. Резистентность к действию желудочного сока позволяет неповрежденным сукросомам достигать слизистой оболочки тонкого кишечника, где они всасываются через специальные М-клетки с последующим высвобождением железа в клетках печени. Это позволяет назначать препарат СЖ пациентам с ДЖ и ЖДА с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией, онкологическими заболеваниями и пациентам с ожирением. Препарат сукросомального железа рассматривается как альтернативный вариант лечения ДЖ и ЖДА у женщин с ожирением, позволяющий обойти «гепцидиновый барьер», хорошо переносимый и эффективный.

Ключевые слова: ожирение, гепцидин, воспалительный процесс, дефицит железа и железodefицитная анемия, сукросомальное железо, эффективность, безопасность

Для цитирования: Федорова ТА, Стрельникова ЕВ, Гурбанова СР. Ожирение и дефицит железа: какая связь и как лечить? *Медицинский совет.* 2024;18(17):17–23. <https://doi.org/10.21518/ms2024-481>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity and iron deficiency: what is the connection and how to treat?

Tatiana A. Fedorova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6714-6344>, tfedorova1@mail.ru

Elena V. Strelnikova, <http://orcid.org/0000-0002-6926-8414>, e_strelnikova@oparina4.ru

Samira R. Gurbanova, <http://orcid.org/0000-0003-3491-1868>, s_gurbanova@oparina4.ru

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

Abstract

The article presents a review of the literature and our own data on the etiology and pathogenesis of iron deficiency and iron deficiency anemia in patients with obesity. Obesity is considered as a subclinical systemic chronic inflammation, which is associated with an increase in the level of hepcidin, which is a key mediator of anemia during inflammation. Patients with obesity should undergo periodic screening of iron status and ferrokinetic parameters. Today, new oral iron preparations with increased tolerability and improved absorption are used in clinical practice. These include sucrosomial iron preparations. Sucrosomial iron (SI) is an innovative oral iron-containing carrier in which iron pyrophosphate is enclosed in a phospholipid matrix coated with sucrose, which protects sucrosomial iron from the effects of gastric juice, excluding contact with the mucous membrane of the gastrointestinal tract. Resistance to the action of gastric juice allows intact sucrosomes to reach the mucous membrane of the small intestine, where they are absorbed through special M cells, followed by the release of iron in liver cells. This allows prescribing SI to patients with iron deficiency and inflammatory bowel diseases, celiac disease, cancer and patients with obesity. Sucrosomial iron should be considered as an alternative treatment for iron deficiency in obese women. SI is innovative, allowing to bypass the “hepcidin barrier”, convenient for administration, effective for treatment, well tolerated than traditional oral iron salts.

Keywords: obesity, hepcidin, inflammatory process, iron deficiency and iron deficiency anemia, sucrosomial iron, efficacy, safety

For citation: Fedorova TA, Strelnikova EV, Gurbanova SR. Obesity and iron deficiency: what is the connection and how to treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(17):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-481>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лишнего веса и ожирения в настоящее время является одной из актуальных и важных в современном здравоохранении и рассматривается как глобальная эпидемия XXI в. Согласно определению, ожирение (ОЖ) – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), инсулинорезистентность, остеоартроз и др. [1]. По оценкам Global Burden of Disease Study, в общей сложности 1,9 млрд и 609 млн взрослых имеют избыточный вес и ожирение соответственно, что составляет примерно 39% населения мира [2]. В Российской Федерации, по данным первого этапа многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ («Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в 13 субъектах РФ», 2012–2014 гг.), выявлено, что при обследовании 21 888 человек в возрасте 25–64 лет (8 352 мужчины и 13 536 женщин) ожирение по индексу массы тела (ИМТ) отмечалось у 29,7% всей выборки (26,9% мужчин и 30,8% женщин) [3, 4]. Результаты второго этапа программы ЭССЕ-РФ, проведенного в 2017 г. и включавшего уже 17 регионов РФ и более 26 000 участников обоих полов в возрасте 20–64 лет, показали, что за прошедшие 4 года распространенность ожирения имеет тенденцию к росту: ожирение по ИМТ зарегистрировано у 27,9% мужчин и 31,8% женщин [5]. Согласно рекомендациям ВОЗ для диагностики ожирения и определения его степени рекомендуется расчет индекса массы тела (индекс Кетле), который представляет собой показатель, равный массе тела пациента в килограммах, разделенной на рост в метрах в квадрате: индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг) / рост (м²). При расчете ИМТ у лиц европеоидной расы нормальная масса тела соответствует значению ИМТ 18,5–24,9 кг/м². При величине ИМТ ≥ 25 кг/м² масса тела расценивается как избыточная. При показателе ИМТ ≥ 30 кг/м² масса тела оценивается как ожирение. Термин «морбидное ОЖ» используется в соответствии с рекомендациями ВОЗ при ИМТ > 40. Морбидное ОЖ ассоциируется с широким клиническим спектром нарушений, имеющих общие патогенетические механизмы, взаимно отягощающих друг друга и нарушающих качество жизни пациентов [6].

К настоящему времени накапливается все больше данных о связи ОЖ с нарушением метаболизма железа. Ожирение может нарушить гомеостаз железа, что приводит к железодефицитной анемии (ЖДА). Сегодня дефицит железа рассматривается как одна из коморбидностей у больных

с избыточным весом и ожирением. И каждое из этих патологических состояний – ожирение и дефицит железа являются серьезными медицинскими и социально-экономическими проблемами мирового сообщества [7–9]. Согласно современной концепции ОЖ характеризуется состоянием «хронического, субклинического, системного воспаления», которое, как известно, в свою очередь ассоциировано с анемией при хронических заболеваниях. Последняя связана с нарушением мобилизации депо железа, снижением ответа на эритропоэтин и укорочением продолжительности жизни эритроцитов [10]. При ожирении хронический воспалительный процесс развивается в результате липолиза и связанного с ним разрушения нейронных, гормональных связей между адипоцитами с последующей активной секрецией жировой тканью около 50 белков-адипокинов, таких как адипонектин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), моноцитохемоатрактивный протеин 1, фактор угнетения миграции макрофагов, эндотелиальный фактор роста и ряд других, которые и связаны с развитием воспалительной реакции. Избыточная ткань адипоцитов способствует иммунной активации, инфильтрации макрофагов, высвобождению провоспалительных цитокинов, снижению количества противовоспалительных медиаторов и нарушению регуляции высвобождения свободных жирных кислот [11, 12]. Концепцию системного воспаления при ОЖ подтверждают данные об инфильтрации макрофагами жировой ткани, повышении содержания в плазме у больных с ОЖ островоспалительных белков СРБ, ИЛ-6, ФНО-α, ингибитора активатора фибриногена-1, фактора некроза опухоли альфа, что приводит к повышению уровня гепцидина, который является главным регулятором абсорбции железа в кишечнике и ключевым медиатором анемии при воспалении [13–15]. Гепцидин представляет собой небольшой 25-аминокислотный пептидный гормон, его синтез увеличивается при избыточном содержании железа в депо, при воспалении и служит сигналом, подавляющим всасывание железа в кишечнике и стимулирующим его секвестрацию в макрофагах. Повышенная продукция гепцидина приводит к нарушению абсорбции пищевого железа за счет снижения экспрессии дуоденального ферропортина – основного транспортера железа в эритроцит. В недавних исследованиях показано, что гепцидин синтезируется не только в печени, но и в жировой ткани пациенток, где обнаруживается повышенная экспрессия м-РНК гепцидина [16]. У женщин с избыточным весом и ожирением наблюдается более высокий уровень гепцидина в сыворотке, С-реактивного белка и более низкий уровень железа и низкая абсорбция железа при приеме препаратов железа.

В ряде исследований показано, что при значительном снижении массы тела у пациентов с ОЖ и избыточным

весом снижается и активность хронического воспаления и уровень гепцидина в сыворотке крови, что приводит к улучшению статуса железа за счет увеличения абсорбции железа [17].

Z. Gowanlock et al. в своем исследовании выявили, что непосредственно перед бариатрической операцией по снижению веса у 12% пациентов была выявлена анемия, а у 19% — дефицит железа. Коррекция ДЖ, наряду со снижением веса у пациенток, способствовала улучшению метаболических показателей [18]. Авторы заключают, что всем пациенткам с ожирением, которые планируют или уже перенесли бариатрическую операцию, необходимо провести исследования статуса железа, сывороточного ферритина, т.к. мальабсорбтивные бариатрические операции могут усугублять имеющийся до операции дефицит железа, поскольку данный вид хирургической коррекции ожирения сам по себе может приводить к развитию ДЖ и ЖДА вследствие значительного уменьшения поверхности абсорбции железа. L. Zhao et al. провели метаанализ обследования 13 393 пациентов с избыточным весом и ожирением и 26 621 пациента без избыточного веса. У пациентов с ожирением наблюдались более низкие концентрации железа в сыворотке, более низкое насыщение трансферрина железом и значительно повышенный риск дефицита железа (ОШ: 1,31) [19]. Целый ряд исследований показали у женщин с избыточным весом и ожирением высокую частоту нарушений менструального цикла и репродуктивной функции [20]. Ожирение также ассоциируется со снижением уровня антимюллерова гормона (АМГ), показателя овариального резерва. Относительный риск бесплодия был значимо выше для женщин с ИМТ > 23,9 кг/м². Также у женщин, страдающих ожирением, имеет место повышение уровня С-реактивного белка в фолликулярной жидкости, что указывает на наличие прямого эффекта метаболизма женщины в отношении микросреды овариальных фолликулов и является маркером воспаления и оксидативного стресса [21]. У женщин с ожирением в 4 раза чаще по сравнению с пациентками с нормальным весом встречаются нарушения менструального цикла по типу аномальных маточных кровотечений, гиперполименореи, тяжелого менструального кровотечения, вследствие нарушения функции ГГЯНС, гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза, что вносит определенный вклад в развитие ДЖ и ЖДА [22].

Для диагностики этиологии ДЖ и ЖДА у женщин с избыточным весом и ОЖ используются алгоритмы диагностики, которые опубликованы во многих методических руководствах и в клинических рекомендациях¹ [23, 24]. Но вместе с тем наличие воспалительного процесса, конечно, усложняет диагностику ДЖ, поскольку многие лабораторные маркеры статуса железа, такие как сывороточное железо, ферритин, трансферрин и насыщение трансферрина железом, также зависят от наличия воспаления. Уровни железа, трансферрина и насыщение трансферрина железом в крови снижаются, а уровень

ферритина повышается с увеличением степени воспаления. При наличии воспаления уровень ферритина теряет свою специфичность в качестве показателя запасов железа, и уровни, достигающие нормального диапазона, могут соответствовать дефициту железа. Высокая распространенность системного воспаления и нарушения регуляции гомеостаза железа среди пациентов с тяжелым ожирением свидетельствует в пользу оценки степени воспаления при исследовании статуса железа у пациентов [25]. Необходимо провести определение содержания в крови С-реактивного белка (СРБ), который является маркером воспаления. Его повышение указывает на нарушение цитокиновой регуляции обмена железа и эритропоэза за счет повышения образования интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа и других острофазных белков. При воспалительном процессе содержание сывороточного ферритина более 100 мкг/л служит достоверным показателем, характеризующим анемию хронической болезни. Следует сказать, что при воспалительном процессе высокие уровни ферритина не исключают ДЖ у пациенток. На наличие истинного ДЖ в этих случаях будут указывать такие показатели, как как низкое содержание гемоглобина в ретикулоцитах (<28 пг) и повышенное содержание гипохромных эритроцитов (>5%) [26–28].

Прием пероральных препаратов железа является наиболее предпочтительным в лечении большинства пациентов с ДЖ и ЖДА. Актуальным остается вопрос низкой абсорбции и частого развития побочных эффектов традиционных препаратов двух- и трехвалентного железа для приема внутрь. Важным является соблюдение режима приема препарата, что позволяет минимизировать риски развития побочных эффектов. Прием по схеме «через день» демонстрировал меньшее количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и снижение уровня гепцидина по сравнению с ежедневным приемом [29]. В ряде работ показано, что у некоторых пациентов, перенесших бариатрическую операцию, наблюдается нарушение всасывания железа из-за анатомических изменений, кровопотери и непереносимости красного мяса, однако около 65% пациенток отвечают на терапию пероральными препаратами железа [30]. Сегодня в клинической практике используются новые препараты железа для перорального применения, обладающие высоким уровнем абсорбции и хорошей переносимостью. Одним из них является препарат сукросомального железа, который представляет собой инновационную транспортную систему в виде наночастиц. В современной доступной литературе представлено значительное количество исследований и научных обзоров о применении препаратов сукросомального железа. Все авторы отметили более хорошую переносимость и эффективность по сравнению с препаратами солей железа у пациентов с ДЖ и ЖДА при различных клинических состояниях, в т.ч. и при воспалении [31, 32]. В обновленном обзоре S. Gómez-Ramírez et al. представили новые данные, которые также показали высокую эффективность сукросомального железа с меньшими затратами и меньшим количеством побочных эффектов у пациентов, обычно получающих препараты железа внутривенно при различных

¹ World Health Organization (WHO) [(accessed on 22 January 2023)]; Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf.

клинических ситуациях [33]. Сукросомальное железо (СЖ) представляет собой инновационный пероральный железосодержащий носитель, в котором пирофосфат железа заключен в фосфолипидный матрикс, покрытый сукрестером. Дальнейшую стабильность и покрытие получают путем добавления других ингредиентов (трикальцийфосфат, крахмал), образующих «сукросому». Такая структура позволяет СЖ быть желудочно-резистентным и избегать взаимодействия железа со слизистой оболочкой кишечника, тем самым сводя к минимуму побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. На сегодняшний день исследования *in vitro* показали, что всасывание СЖ может происходить в основном по гепцидин-независимому пути, поскольку энтероциты и М-клетки поглощают его в виде везикулоподобной структуры парацеллюлярными и трансцеллюлярными путями, которые не ограничиваются двенадцатиперстной кишкой и проксимальным отделом тонкой кишки. Это позволяет назначать препарат пациентам с ДЖ и ЖДА с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией, онкологическими заболеваниями и пациентам с ожирением, которые готовятся или которым проведена бариатрическая операция [34–36]. Препарат сукросомального железа (СидерАЛ® Форте 30 мг) хорошо зарекомендовал себя при лечении ДЖ и ЖДА у пациенток с гинекологическими заболеваниями, особенно при непереносимости традиционных пероральных препаратов железа или их неэффективности (при ЖДА на фоне хронического воспаления) [37]. В исследовании И. Кононовой и соавт. [38] показана эффективность СЖ в лечении ДЖ и ЖДА у пациенток с обильными маточными кровотечениями (ОМК): повышение концентрации Hb более 20 г/л через 60 дней было отмечено у 98,6% женщин. Выявлена минимальная частота (1,4%) побочных эффектов по сравнению с группой контроля (5,5%). Пероральный прием СЖ обоснованно становится основным вариантом лечения ДЖ, особенно для пациентов с непереносимостью солей железа, а также для тех, у кого соли железа неэффективны. Ряд исследований продемонстрировали лечение СЖ как альтернативу внутривенному железу в качестве начальной и/или поддерживающей терапии у различных групп пациентов, в т. ч. с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, онкологическими заболеваниями, заболеваниями почек, аутоиммунными и другими состояниями [39–45].

A. Ciudin et al. исследовали эффективность перорального СЖ как альтернативного варианта лечения ДЖ у женщин с ожирением после бариатрической операции [46]. Ими было обследовано 40 женщин репродуктивного возраста, которые находились на поддерживающей терапии с использованием внутривенного препарата сахарат железа (300 мг каждые 3 мес.). Далее 20 женщин были переведены на пероральный прием СЖ (28 мг/день в течение 3 мес.), а остальные 20 пациенток продолжали получать сахарат железа внутривенно (300 мг). В результате не выявлено различий между группами по концентрации гемоглобина и сывороточного железа ни на начальном этапе терапии, ни после 3-месячного наблюдения. Таким образом, для пациентов с ДЖ после бариатрической операции СЖ может быть альтернативным вариантом

поддерживающей терапии. Ранее, до появления инновационных форм железа, при ведении пациентов с ДЖ после бариатрических операций для антианемической терапии использовали препараты внутривенного железа. Следует помнить, что при применении внутривенного железа необходимо строго соблюдать правила инфузии, дозы препарата, учитывать максимальную дозу, быть готовым быстро купировать возможные побочные реакции, которые могут развиваться во время процедуры [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, железодефицит является одной из коморбидностей у больных с ожирением, что позволяет выделять особый фенотип ожирения, т. н. железодефицитный. Имеются убедительные доказательства патогенетической связи между ожирением и железодефицитом. Ожирение рассматривается как субклиническое системное хроническое воспаление, что связано с повышением уровня гепцидина, который является ключевым медиатором анемии хронической болезни. Пациентам с ОЖ следует проводить периодический скрининг статуса железа и феррокинетических показателей. Разработка эффективных программ по снижению веса может способствовать восстановлению гомеостаза железа с учетом важных факторов и использования различных маркеров, связанных со статусом железа, воспалением и гепцидином, что необходимо для выбора оптимального препарата, особенно при подготовке пациентов к бариатрическим операциям. Ранняя диагностика и терапия современными препаратами железа, согласно клиническим и научным рекомендациям, способствуют повышению эффективности и безопасности медицинской помощи пациенткам с нарушением жирового обмена. В случае выбора пероральной терапии препараты сукросомального железа (СидерАЛ® Форте) могут рассматриваться как препараты выбора для лечения ДЖ и ЖДА у женщин с ожирением. СЖ является инновационным, позволяющим обойти «гепцидиновый барьер», более удобным для приема, эффективным и хорошо переносимым, чем традиционные пероральные соли железа. Сукросомальное железо имеет аналогичную эффективность с меньшими рисками в клинических условиях, где внутривенное введение железа было общепринятым вариантом лечения (при наличии воспалительных заболеваний желудка, кишечника и ожирения).

В заключение отметим, что ДЖ и ЖДА у женщин с ОЖ – это всегда факторы риска развития осложнений в течении заболевания, особенно при планировании оперативного лечения ОЖ. Необходим мультидисциплинарный подход в обследовании и лечении пациенток с ОЖ (терапевты, акушеры-гинекологи, эндокринологи, психотерапевты, трансфузиологи, диетологи, специалисты по лечебной физкультуре и реабилитации), что позволяет повысить эффективность терапии и качество жизни пациенток.



Поступила / Received 02.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024
Принята в печать / Accepted 17.09.2024

1. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Ершова ЕВ и др. Ожирение. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95436>.
2. Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Ershova EV et al. Obesity. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311–325. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95436>.
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>.
4. Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Имаева АЭ, Концевая АВ, Муромцева ГА и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):123–130. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
5. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):123–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>.
6. Жернакова ЮВ, Железнова ЕА, Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Долгушева ЮА, Яровая ЕБ и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):14–22. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>.
7. Zhernakova YuV, Zheleznova EA, Chazova IE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YA, Yarovaia EB et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;90(10):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>.
8. Алферова ВИ, Мустафина СВ. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
9. Alferova VI, Mustafina SV. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):96–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
10. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594834>.
11. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–170. <https://doi.org/10.1111/joim.13004>.
12. Дворецкий ЛИ, Ивлева ОВ. Ожирение как фактор риска нарушения обмена железа. *Медицинский совет*. 2015;(17):144–148. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-144-148>.
13. Dvoretzkiy LI, Ivleva OV. Obesity is a risk factor for iron metabolism disorder. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(17):144–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-17-144-148>.
14. Wang T, Gao Q, Yao Y, Luo G, Lv T, Xu G et al. Causal relationship between obesity and iron deficiency anemia: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Public Health*. 2023;11:1188246. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1188246>.
15. Смирнова ОВ, Москаленко ОЛ, Каспаров ЭВ, Каспарова ИЭ. Патологические нарушения в метаболизме железа при развитии ожирения и метаболического синдрома. *Медицинский совет*. 2022;16(6):264–272. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-264-272>.
16. Smirnova OV, Moskalenko OL, Kasparov EV, Kasparova IE. Pathophysiological disorders in iron metabolism in the development of obesity and metabolic syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(6):264–272. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-264-272>.
17. Flehmg G, Scholz M, Klötting N, Fasshauer M, Tönjes A, Stumvoll M et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099785>.
18. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772–783. <https://doi.org/10.1038/nri1937>.
19. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796–1808. <https://doi.org/10.1172/jci19246>.
20. Mather KJ, Goldberg RB. Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):107–117. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.06.008>.
21. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):306–319. <https://doi.org/10.1111/ejh.13560>.
22. Benotti PN, Wood GC, Kaberi-Otarod J, Still CD, Gerhard GS, Bistrian BR. New concepts in the diagnosis and management approach to iron deficiency in candidates for metabolic surgery: should we change our practice? *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(12):2074–2081. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.08.018>.
23. Alshwaiyat NM, Ahmad A, Wan Hassan WMR, Al-Jamal HAN. Association between obesity and iron deficiency (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(5):1268. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10703>.
24. Gowanlock Z, Lezhanska A, Conroy M, Crowther M, Tiboni M, Mbuagbaw L, Siegal DM. Iron deficiency following bariatric surgery: a retrospective cohort study. *Blood Adv*. 2020;4(15):3639–3647. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001880>.
25. Zhao L, Zhang X, Shen Y, Fang X, Wang Y, Wang F. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(12):1081–1093. <https://doi.org/10.1111/obr.12323>.
26. Дьяконов СА. Метаболический синдром и репродуктивная система женщин (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016;22(2):37–43. <https://doi.org/10.17116/repro201622237-43>.
27. Dyakonov SA. Metabolic syndrome and female reproductive system (review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(2):37–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201622237-43>.
28. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2648>.
29. Соснова ЕА. Метаболический синдром. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(4):172–180. <http://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>.
30. Sosnova EA. Metabolic syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2016;3(4):172–180. (In Russ.) <http://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180>.
31. Лукина ЕА, Цветаева НВ, Двирнык ВН, Румянцев АГ, Масчан АА, Чернов ВМ и др. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. 2023. 24 с. Режим доступа: <https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ewOcod31zwgy2y2skdyhvgcn4gk.pdf>.
32. Стулков НИ. Железодефицитная анемия в практике гинеколога. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2016;(7):99–104. <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.99-104>.
33. Stuklov NI. Iron-deficiency anemia in gynecological practice: algorithms for diagnosis, prevention, and treatment. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(7):99–104. (In Russ.) <http://doi.org/10.18565/aig.2016.7.99-104>.
34. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068–1078. <https://doi.org/10.1002/ajh.248207>.
35. Миронова ОЮ, Панферов АС. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1349–1354. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201984>.
36. Mironova OYu, Panferov AS. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(12):1349–1354. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201984>.
37. Fletcher A, Forbes A, Svenson N, Wayne Thomas D. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. *Br J Haematol*. 2021;196(3):523–529. <https://doi.org/10.1111/bjh.17900>.
38. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021;70(11):2030–2051. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325210>.
39. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: Two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e524–e533. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30182-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30182-5).
40. Steenackers N, van der Schueren B, Mertens A, Lannoo M, Grauwet T, Augustjns P, Matthys S. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):445–455. <https://doi.org/10.1017/S0029665118000149>.
41. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals*. 2018;11(4):97. <https://doi.org/10.3390/ph11040097>.

32. Abbati G, Incerti F, Boarini C, Pileri F, Bocchi D, Ventura P, Buzzetti E, Pietrangelo A. Safety and efficacy of sucrosomial iron in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia. *Intern Emerg Med*. 2019;14(3):423–431. <https://www.doi.org/10.1007/s11739-018-1993-9>.
33. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Girelli D, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: An Updated Review of Its Clinical Efficacy for the Treatment of Iron Deficiency. *Pharmaceuticals*. 2023;16(6):847. <https://doi.org/10.3390/ph16060847>.
34. Brilli E, Zambito Y, Fogli S, Tarantino G. Sucrosomial® iron: A new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood*. 2015;126:4561–4562. Available at: https://www.researchgate.net/publication/289317357_Sucrosomial_IronR-_A_New_Highly_Bioavailable_Oral_Iron_Supplement.
35. Brilli E, Lipiński P, Barnadas R, Camacho M, Fabino A, Giordano G et al. Sucrosomial Iron Absorption Involve M Cells Interaction. *Blood*. 2017;130(Suppl. 1):2217. Available at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/2217.
36. Минушкин ОН, Иванова ОИ, Евсиков АЕ. Новые технологии лечения железодефицитных анемий. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(42):64–68. Режим доступа: <https://elibrary.ru/plxjii>. Minushkin ON, Ivanova OI, Evsikov AE. New Technologies for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(42):64–68. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/plxjii>.
37. Федорова ТА, Борзыкина ОМ, Бакуридзе ЭМ, Иванец ТЮ, Стрельникова ЕВ, Цахилова С. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа. *Гинекология*. 2017;19(1):68–73. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28629>. Fedorova TA, Borzykina OM, Bakuridze EM, Ivanets TY, Strelnikova EV, Tsakhilova SG. Correction of iron deficiency anemia in patients with gynecological diseases using liposomal iron. *Gynecology*. 2017;19(1):68–73. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28629>.
38. Кононова ИН, Доброхотова ЮЭ, Карева ЕН, Шмакова НА, Грабан ИВ, Огурцова ТА. Оценка эффективности сукросомальной формы железа при лечении пациенток с железодефицитной анемией 1–2-й степени тяжести на фоне обильных менструальных кровотечений. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):332–339. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-4-2>. Kononova IN, Dobrokhotova YuE, Kareva EN, Shmakova NA, Graban IV, Ogurtsova TA. Evaluation of the sucrosomial iron efficacy in the patient treatment with stage 1–2 iron deficiency anemia during heavy menstrual bleeding. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):332–339. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-4-2>.
39. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: Clinical and pathophysiological insights. *Int. J. Hematol*. 2018;107(10):16–30. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2373-3>.
40. Elli L, Ferretti F, Branchi F, Tomba C, Lombardo V, Scricciolo A et al. Sucrosomial® Iron Supplementation in Anemic Patients with Celiac Disease Not Tolerating Oral Ferrrous Sulfate: A Prospective Study. *Nutrients*. 2018;10(3):330. <https://doi.org/10.3390/nu10030330>.
41. Bertani L, Tricò D, Zanzi F, Baiano Svizzero G, Coppini F, de Bertoli N et al. Oral Sucrosomial Iron Is as Effective as Intravenous Ferric Carboxy-Maltose in Treating Anemia in Patients with Ulcerative Colitis. *Nutrients*. 2021;13(2):608. <https://doi.org/10.3390/nu13020608>.
42. Darba J, Ascanio M. Budget Impact Analysis of Oral Fisiogen Ferro Forte® versus Intravenous Iron for the Management of Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease in Spain. *Clin Drug Investig*. 2018;38(9):801–811. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0666-9>.
43. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: A randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):645–652. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu357>.
44. Mafodda A, Giuffrida D, Prestifilippo A, Azzarello D, Giannicola R, Mare M, Maisano R. Oral sucrosomial® iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: A pilot study. *Support Care Cancer*. 2017;25(9):2779–2786. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3690-z>.
45. Стулков НИ. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. *Клиническая медицина*. 2016;94(6):410–418. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wcbxth>. Stuklov NI. Iron deficiency syndromes associated with diseases of the gastrointestinal tract: state-of-the-art and new prospects for treatment. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(6):410–418. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wcbxth>.
46. Ciudin A, Simó-Servat O, Balibrea JM, Vitallonga R, Hernandez C, Simó R, Mesa J. Response to oral sucrosomial® iron supplementation in patients undergoing bariatric surgery. The BARI-FER study. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(1):17–20. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.10.007>.
47. Auerbach M, Gafter-Gvili A, Macdougall IC. Intravenous iron: a framework for changing the management of iron deficiency. *Lancet Haematol*. 2020;7:e342–e350. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30264-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30264-9).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.А. Федорова
 Написание текста – Е.В. Стрельникова
 Обзор литературы – Т.А. Федорова, С.Р. Гурбанова
 Анализ материала – Т.А. Федорова
 Редактирование – Е.В. Стрельникова, С.Р. Гурбанова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.А. Федорова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana A. Fedorova
 Text development – Elena V. Strelnikova
 Literature review – Tatiana A. Fedorova, Samira R. Gurbanova
 Material analysis – Tatiana A. Fedorova
 Editing – Elena V. Strelnikova, Samira R. Gurbanova
 Approval of the final version of the article – Tatiana A. Fedorova

Информация об авторах:

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; tfedorova1@mail.ru

Стрельникова Елена Владимировна, к.м.н., врач высшей категории отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_strelnikova@oparina4.ru

Гурбанова Самира Рашидовна, к.м.н., врач высшей категории отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; s_gurbanova@oparina4.ru

Information about the authors:

Tatiana A. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Institute of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tfedorova1@mail.ru

Elena V. Strelnikova, Cand. Sci. (Med.), Highest Category Doctor of the Department of Extracorporeal Methods of Treatment and Detoxification, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_strelnikova@oparina4.ru

Samira R. Gurbanova, Cand. Sci. (Med.), Highest Category Doctor of the Department of Extracorporeal Treatment and Detoxification Methods, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; s_gurbanova@oparina4.ru

Роль холина в физиологии репродукции

Г.Б. Дикке, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М

Резюме

Холин – незаменимое питательное вещество, однако потребление его беременными женщинами является недостаточным: только 7% из них потребляют адекватные количества холина. Несоответствие между потребностями в холине и его фактическим потреблением поднимает вопросы о необходимости добавок и их потенциальных преимуществах для беременных женщин. Диета будущей матери, богатая холином, в прегравидарном периоде обеспечивает фолликулогенез и лучшее качество ооцитов, изменяет фетальный эпигеном, оказывая противодействие геномным дефектам в период внутриутробного развития и снижая предрасположенность к метаболическим изменениям во взрослой жизни. Холин является источником метильных групп, и его потребление снижает риск дефектов нервной трубки плода в 7 раз, поэтому перспективным трендом в нутрициальной поддержке беременности и профилактике дефектов нервной трубки является прием фолатов и холина в сочетании с другими микронутриентами. Холин способствует росту, пролиферации и функционированию клеток плаценты, транспорту макронутриентов, оказывает противовоспалительное действие. Риск низкой массы тела плода при добавлении холина к обычному рациону питания матери снижается на 69%. Показана значительная связь между высокими уровнями холина у матери и снижением риска развития преэклампсии, преждевременных родов в 2 раза, значимое влияние на нервное развитие и психическое здоровье ребенка – улучшение нейрокогнитивных функций и снижение риска аутизма и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Добавка холина в дозе 130 мг/сут в составе витаминно-минерального комплекса Фемибион 1 достаточна для удовлетворения потребностей в этом нутриенте в период прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности. Необходимость дотации холина в прегравидарном периоде и первом триместре беременности обусловлена влиянием на фолликулогенез и протекцию ооцитов, эпигенетическим программированием, эффективностью профилактики врожденных пороков развития плода, участием в метаболических и физиологических процессах в плаценте, снижением риска плацента-ассоциированных осложнений, влиянием на развитие нервной ткани и головного мозга плода и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, холин, эпигенетика, плацента, развитие мозга плода, витаминно-минеральный комплекс, Фемибион 1

Благодарности. Автор благодарит ООО «Др. Редди'с Лабораторис» за оказание помощи в поиске научных статей.

Для цитирования: Дикке ГБ. Роль холина в физиологии репродукции. *Медицинский совет.* 2024;18(17):25–33. <https://doi.org/10.21518/ms2024-366>.

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Это никак не повлияло на мнение автора

The role of choline in the physiology of reproductivity

Galina B. Dikke, <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>, galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev; 22, Letter M, Moskovsky Ave., St Petersburg, 190013, Russia

Abstract

Choline is an essential nutrient, but intake among pregnant women is insufficient – only 7% of them consume adequate amounts of choline. The discrepancy between choline requirements and actual intake raises questions about the need for choline supplementation and its potential benefits for pregnant women. The diet of the expectant mother, rich in choline, in the preconception period ensures folliculogenesis and better quality of oocytes, changes the foetal epigenome, counteracting genomic defects during intrauterine development and reducing the susceptibility to metabolic changes in adulthood. Choline is a source of methyl groups and its consumption reduces the risk of NTDs by 7 times, so a promising trend in nutritional support of pregnancy and prevention of NTDs is the intake of folates and choline in combination with other micronutrients. Choline promotes the growth, proliferation and functioning of placental cells, transport of macronutrients, and has an anti-inflammatory effect. The risk of low foetal weight is reduced by 69% when choline is added to the mother's regular diet. A significant connection has been shown between high levels of choline in the mother and a 2-fold reduction in the risk of preeclampsia, premature birth and a significant effect on the neurodevelopment and mental health of the child – improving neurocognitive functions and reducing the risk of autism and attention deficit hyperactivity disorder. A choline supplement at a dose of 130 mg/day as part of the vitamin-mineral complex Femibion 1 is sufficient to meet the needs for this nutrient during the preconception period and in the first trimester of pregnancy. The need for choline supplementation in the pregravid period and the first trimester of pregnancy is because on folliculogenesis and oocyte protection, epigenetic programming, the effectiveness of preventing congenital malformations of the foetus, participation in metabolic and physiological processes in the placenta, reducing the risk of placenta-associated complications, influence on the development of nervous tissue and brain of the foetus and newborn.

Keywords: pregnancy, choline, epigenetics, placenta, foetal brain development, vitamin and mineral complex, Femibion 1

Acknowledgment. The author would like to thank LLC "Dr. Reddy's Laboratories" for assistance in the search for scientific articles.

For citation: Dikke GB. The role of choline in the physiology of reproductivity. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(17):25–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-366>.

Conflict of interest: The article was published with the support of LLC "Dr. Reddy's Laboratories". This did not influence the author's opinion in any way.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что факторы, влияющие на здоровье населения, на 50% определяются здоровым образом жизни, основной составляющей которого является здоровое питание¹ [1]. Полноценный рацион имеет большое значение в период беременности, модулируя рост и развитие плода и, согласно концепции о фетальном программировании D. Barker, определяя здоровье будущих поколений [2]. Важную роль в этом процессе играет холин – незаменимое питательное вещество, официально признанное таковым Советом по пищевым продуктам и питанию Национальной медицинской академии США еще в 1998 г. [3]. Однако этот питательный элемент все еще недостаточно оценен: влияние холина на течение беременности и развивающийся плод практически не известно акушерам-гинекологам, а его потребление беременными женщинами является недостаточным [3]. Населению также мало известно о пользе холина, и поэтому важно, чтобы будущие матери и кормящие женщины получали соответствующую информацию от своих лечащих врачей.

Вышеизложенное определило **цель** настоящего обзора – повышение знаний практикующих врачей о значении холина в физиологии репродуктивного цикла и его влиянии на здоровье матери, плода и новорожденного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За последние 10 лет по ключевому слову «холин» в базе PubMed опубликована 15 861 статья (на английском языке), в Elibrary.ru – 16 (на русском языке), по ключевым словам «холин и беременность» – 563 и 1 соответственно, в Кокрейновском центральном регистре рандомизированных контролируемых испытаний – 118, систематических обзоров – 11. В результате поиска было отобрано 68 статей, опубликованных в период с 2015 по 2024 г., и 3 статьи большей глубины поиска, добавляющие важные аспекты к содержанию статьи. Настоящий обзор носит информационно-описательный характер.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Общие сведения о холине

Открытие холина. В 1849 г. немецкий биохимик Адольф Штреккер (Adolph Friedrich Ludwig Strecker, 1822–1871) провел эксперименты с желчью свиней и быков. Ему удалось выделить из желчи обоих видов животных вещество,

для которого позднее он предложил название «холин», происходящее от греческого слова «холе» – желчь. Ему также удалось корректно идентифицировать элементный состав холина и описать его молекулярной формулой $C_5H_{13}NO$. Несколько лет спустя немецкий врач и фармаколог Оскар Либрайх (Matthias Eugen Oscar Liebreich, 1839–1908) синтезировал холин в лаборатории [4].

Холин – микронутриент, обеспечивающий важные функции в организме человека. В протеоме человека с холином и его метаболитами взаимодействует более 40 белков, обеспечивая жизненно важные физиологические процессы, включая производство энергии, клеточную коммуникацию, а также биосинтез нуклеиновых кислот [5]. Если кратко охарактеризовать роль холина в организме человека, то она складывается из нескольких направлений, обеспечивающих такие функции:

- участие в метаболизме: транспорт макронутриентов и липопротеинов, поддержание адекватных уровней докозоексаеновой кислоты в печени, плазме и мозге;
- обезвреживание гомоцистеина: является донором метильных групп;
- передача сигналов через клеточную мембрану: входит в состав фосфолипидов – основного вещества мембран клеток и клеточных органелл;
- синтез нейромедиатора ацетилхолина;
- функционирование системы холинергических рецепторов (нейротрансмиссии) [6, 7].

У здоровых взрослых концентрация холина в плазме колеблется от 7 до 20 мкмоль/л [8].

Потребность в холине и уровень его потребления населением. Суточная потребность в холине для взрослого человека составляет в среднем для мужчин 550 мг, для женщин – 425 мг и зависит от количества метионина, бетаина и фолиевой кислоты в рационе, пола, стадии развития, статуса беременности и кормления грудью, способности производить холин эндогенно и наличия генетических мутаций, влияющих на потребность в холине [8]. Вместе с тем поступление холина в организм человека с продуктами питания ограничено: например, в 90 г рыбы или мяса содержится только 23% суточной потребности в холине, в одном яйце – 27%, в 100 г творога – 5%, молока – 4%, сыра – 3%, в зерновых продуктах – 10%, во фруктах и овощах – 2–9% [8].

Ученые оценивают поступление холина с пищей как субоптимальное: по данным Европейского управления по безопасности пищевых продуктов, у взрослых потребление холина с пищей и напитками составляет 291–468 мг/сут, среди женщин – 291–374 мг/сут [9]. Допустимый верхний уровень потребления был установлен Международной организацией по медицине на уровне

¹ Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска: статистический материал. М., 2015. 62 с.

3,5 г/сут для взрослых в возрасте 19 лет и старше (включая беременных и кормящих женщин) [9]. Холин поступает не только с пищей, но и в результате синтеза *de novo*. Однако эндогенный синтез холина из метионина недостаточен и не обеспечивает потребности в нем [10].

Влияние холина на гаметогенез

Фолликулогенез. Известно, что старение и микронутриентная обеспеченность – два важных фактора, влияющие на фолликулогенез и созревание яйцеклеток [11]. По понятным причинам изучение влияния микронутриентов на формирование и рост фолликулов и оогенез проводится на основании результатов экспериментальных исследований. X. Zhan et al. показали, что количество желтых тел в яичнике у экспериментальных животных при добавлении холина к их рациону питания было в 3 раза выше по сравнению с контролем (16 против 5 шт.), что авторы объясняют повышением экспрессии рецепторов лютеинизирующего гормона и CYP11A1, а также тенденцией к снижению тестостерона [12].

Действие холина в митохондриях определяет фертильность особей, поскольку его недостаточное поступление приводит к низкой экспрессии белков, участвующих в функции митохондрий, нарушению метаболизма и снижению доступности аденозинтрифосфата для созревания яйцеклеток [13, 14]. Кроме того, холин приводит к увеличению потребления кислорода. Данные показали, что модуляция доступности кислорода в тканях играет ключевую роль в поддержании роста фолликулов и их способности выживать и переходить во вторичную стадию во время культивирования ткани яичника *in vitro*. Такие условия культивирования могут увеличить количество вторичных фолликулов при последующей овуляции и обеспечить получение компетентных ооцитов [15].

Исследования с использованием культивируемых гранулезных клеток, собранных у перенесших экстракорпоральное оплодотворение пациентов, показали участие ацетилхолина в регуляции жизнеспособности и пролиферации клеток [16]. Исследования на мышах показали, что фолликулостимулирующий гормон стимулирует выработку ацетилхолина гранулезными клетками, который оказывает трофическое и стимулирующее действие в яичнике, что было подтверждено в исследовании на желтом теле крупного рогатого скота [17].

Протекция ооцитов. M.A. Kosior et al. показали, что лучшее качество ооцитов связано с более высокими уровнями глутатиона, глутамата, лактата и холина в фолликулярной жидкости, при этом к наиболее информативным метаболитам фолликулярной жидкости, позволяющим прогнозировать качество ооцитов, в подавляющем большинстве относятся производные холина [18]. Важно отметить, что созреванию ооцитов и последующему развитию эмбрионов способствуют синергисты холина – фолаты (участвуют в процессе клеточного деления, снижая риск ановуляции на 10%), цинк (способствует правильной сборке мейотического веретена и экспрессии факторов транскрипции), селен, витамины E и D (улучшают созревание ооцитов, оплодотворение и культивирование бластоцисты

in vitro) [19–24]. Таким образом, диета будущей матери, богатая холином, в прегравидарном периоде обеспечивает фолликулогенез и лучшее качество ооцитов.

Роль холина во время беременности

Пищевая эпигенетика и фетальное нутритивное программирование. В отличие от классического понимания метаболизма как химического преобразования пищи в энергию и материю, эпигенетическое представление о нем заключается в том, что пища – это среда, формирующая активность генома и физиологию организма. Создание оптимальной среды с точки зрения питания до зачатия и в период внутриутробного развития может способствовать эпигенетической передаче сигналов, тем самым улучшая здоровье будущих поколений [25].

Эпигеном – множество молекулярных меток, регулирующих активность генов, но не изменяющих первичную структуру ДНК, а эпигенетические метки – это ковалентные модификации нуклеотидов, которые позволяют записать в геном дополнительную информацию. Основными механизмами эпигенетической регуляции являются метилирование ДНК, модификация гистонов и регуляция матричной РНК. Наиболее изученным является механизм метилирования ДНК, заключающийся в присоединении метильной группы (-CH₃) к цитозину. Классическим примером этого механизма является эксперимент, демонстрирующий подавление гена ожирения *Agouti* у лабораторных мышей. В результате добавления фолиевой кислоты, холина, бетаина, витамина B₁₂ к рациону мышей метилирование гена *Agouti* вызвало его «выключение» и мыши родились здоровыми с нормальной массой тела (коричневая шерсть), в контрольной группе экспрессия гена *Agouti* вызвала ожирение и развитие опухоли (желтая шерсть) [26].

Функционирующий геном человека содержит CpG-островки (цитозин – гуанин) у генов, выполняющих базовые клеточные функции (100%) и специализированные функции (40%). В эксперименте, проведенном E. Estrada-Cortés et al., благодаря присутствию холина в генах, связанных с анаболическими процессами и клеточным ростом, были обнаружены эпигенетические метки, что свидетельствует о важности холина в эмбриональном развитии [27]. Преимплантационный период эмбрионального развития может быть ключевым окном для программирования постнатального развития, поскольку в это время происходит обширное эпигенетическое ремоделирование. Это было подтверждено модификацией одноуглеродного метаболизма эмбриона *in vitro* путем добавления метилдонорного холина в культуральную среду, в результате чего воздействие холина на эмбрионы увеличивало продолжительность беременности и массу плода при рождении на 20% [27].

Плацента подвергается воздействию множества факторов окружающей среды, каждый из которых потенциально может изменить плацентарный эпигенетический профиль и профиль экспрессии генов. Это может иметь прямые последствия для развивающегося плода и долгосрочные – для здоровья. S.T.C. Kwan et al. показали, что добавки холина во время нормальной беременности изменяют эпигеном плаценты путем метилирования ДНК

в плацентах, что коррелирует с кровообращением плаценты и массой плода, и, наоборот, более низкое содержание холина и присутствие гена *Gatm* в плаценте были связаны с задержкой внутриутробного развития [28]. Показано также, что добавка холина модулирует плацентарные маркеры воспаления, ангиогенеза и апоптоза на мышиной модели плацентарной недостаточности, увеличивает рост плода и плаценты [29]. Таким образом, под влиянием холина происходит программирование регуляции обмена веществ, благодаря чему улучшается долгосрочный контроль уровня глюкозы в крови и липидный обмен у потомства со снижением риска метаболических нарушений.

Являясь важным модификатором эпигенетических мутаций на ДНК и гистонах, холин модулирует экспрессию генов во многих путях, участвующих в функции и дисфункции печени. Метаболит холина фосфатидилхолин составляет 40–50% клеточных мембран и 70–95% фосфолипидов в липопротеинах, желчи и поверхностно-активных веществах [30]. Метаболиты холина участвуют в метилировании генов, связанных с памятью и когнитивными функциями. R.A. Bekdash считает, что холин является важным эпигенетическим модификатором генома (изменяющим метилирование, экспрессию и функцию клеток генов), при этом сниженные уровни холина во время развития плода и (или) в раннем постнатальном периоде связаны с измененными функциями памяти в более позднем взрослом возрасте [31]. Таким образом, эпигеномная диета, богатая холином, изменяет фетальный эпигеном, оказывая противодействие геномным дефектам в период внутриутробного развития и снижая предрасположенность к метаболическим изменениям во взрослой жизни.

Холин в профилактике дефектов нервной трубки плода. Дотация не только фолатов, но и холина до и во время беременности связана с профилактикой дефектов нервной трубки (ДНТ) плода. Это обусловлено тем, что основной источник метильных групп – молекула S-аденозилметионина, участвующая в метилировании ДНК и белков, синтезируется при участии производных холина, прежде всего его метаболита бетаина, а также витаминов группы В (B_2 , B_6 , B_{12}). При низком уровне холина риск ДНТ повышается почти в 2,5 раза (менее 2,49 ммоль/л, отношение шансов (ОШ) 2,4; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,3–4,7). Напротив, при самом высоком процентиле потребления холина риск ДНТ снижается в 7 раз (более 3,50 ммоль/л, ОШ 0,14; 95% ДИ 0,02–1,0) [32]. Потомство, рожденное самками с недостаточным содержанием доноров метильных групп, имело низкую массу тела, склонность к раннему ожирению и снижению продолжительности жизни по сравнению с группой мышей, чей рацион был специально обогащен этими нутриентами [33]. Отметим, что на риск формирования ДНТ также влияет и потребление лютеина во время беременности: установлена обратная корреляция между его потреблением и риском ДНТ (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,5–0,9) [34]. О.А. Громова и др. подчеркивают, что кроме фолатов холин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (прежде всего докозагексаеновая кислота), лютеин и другие микронутриенты необходимы для закрытия нервной трубки на ранних сроках беременности [35].

Самое сильное снижение ДНТ наблюдается при одновременном приеме витаминов B_6 , B_{12} , холина, бетаина и метионина (скорректированное ОШ 0,26; 95% ДИ 0,09–0,77) по сравнению с одним микронутриентом [36]. Таким образом, перспективным трендом в нутрициальной поддержке беременности и профилактике ДНТ является прием фолатов и холина в сочетании с другими микронутриентами.

Метаболические процессы в плаценте и развитие плода. Роль холина как предшественника фосфатидилхолина – важнейшего компонента клеточных мембран делает его незаменимым для роста и деления клеток. Воздействие его начинается на очень ранних сроках беременности, возможно, еще до того, как мать узнает о своем состоянии. Это подчеркивает необходимость адекватного потребления холина до и во время начальных сроков беременности [37].

Известно, что нарушение способности плаценты доставлять питательные вещества к плоду вносит вклад в этиологию задержки роста плода (ЗРП). Концентрации холина в плазме менее 7 мкм были ассоциированы с 17-кратным возрастанием риска ЗРП (ОШ 16,6; 95% ДИ 1,5–189) [38]. Более высокое потребление холина беременными нормализует экспрессию генов, регулирующих плацентарную васкуляризацию, ангиогенез, снижая, в частности, экспрессию антиангиогенного фактора VEGF (фактор риска преэклампсии). Установлено, что площадь просвета спиральных артерий плаценты была больше при большем потреблении холина на протяжении беременности [39]. На риск ЗРП влияет и недостаточное потребление лютеина и витамина D. Частота ЗРП была ниже в 5 раз при уровне каротиноидов, включающих лютеин, выше 75-го перцентиля [40] и в 2 раза ниже по сравнению с плацебо при приеме витамина D 200–400 МЕ [41].

Холин способствует росту, пролиферации и функционированию клеток плаценты, транспорту макронутриентов, оказывает противовоспалительное действие [33]. Так, риск низкой массы тела плода при добавлении холина к обычному рациону питания матери по данным межстранового когортного исследования был снижен на 69% [42]. В этом исследовании показано, что концентрации холина в крови матери во время беременности положительно связаны с массой тела потомства и толщиной кожных складок при рождении, но не с ростом и ожирением в период младенчества и раннего детства до 5 лет. Действие холина усиливается при содержании в рационе питания матери других витаминов, которые являются его синергистами. Так, доказательства самого высокого уровня (систематические обзоры и метаанализы) демонстрируют увеличение массы тела плода в 2 раза при добавлении к обычному рациону питания фолиевой кислоты [43], в 5 раз – лютеина [40], в 2,5 раза – витамина D [41], на 87,5 г – докозагексаеновой кислоты [44].

С другой стороны, потребление холина увеличивает биомаркеры докозагексаеновой кислоты при дополнительном употреблении этого нутриента, которые экспортируются из печени и становятся доступными для внепеченочных тканей, а также увеличивает снабжение тканей метильной группой, способствуя активности фосфатидилэтанол-амин-N-метилтрансферазы [45]. Была показана функциональная

взаимосвязь между уровнем холина и статусом витамина В₁₂: прием холина в течение 12 нед. беременными женщинами приводил к более высоким (на 24%) концентрациям в сыворотке его биоактивной формы ($p = 0,01$) [46].

Влияние холина на риск осложнений беременности

Оптимальный уровень перинатального приема холина способствует профилактике плацента-ассоциированных осложнений у матери, таких как преэклампсия и преждевременные роды. Так, у женщин из квартиля с самым высоким потреблением холина по сравнению с наименьшим квартилем скорректированное ОШ для преэклампсии составило 0,67 (95% ДИ 0,51–0,87) [47], преждевременных родов – 0,48 (95% ДИ 0,24–0,95) [48]. Показано положительное действие холина в условиях гипергликемии: и холин, и бетаин модифицируют некоторые детерминанты плацентарного транспорта в ответ на гипергликемию на моделях клеточных линий мышей и человека *in vitro*, что может способствовать снижению риска развития гестационного сахарного диабета [49]. Систематический обзор и метаанализ 29 исследований, выполненный в 2024 г., показал значительную связь между высокими уровнями холина у матери и снижением риска развития неблагоприятных исходов беременности в 2 раза (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,40–0,65) [50].

Роль холина в развитии мозга плода и новорожденного

Человеческий мозг начинает развиваться уже на 3-й неделе беременности, когда дифференцируются нервные клетки-предшественники. Этот процесс распространяется на более поздний подростковый возраст и, возможно, на всю жизнь [51]. Процессы, лежащие в основе развития мозга, включают экспрессию генов и влияние окружающей среды, которые имеют решающее значение для нормального развития мозга, а нарушение любого из них существенно влияет на результаты нейронной деятельности [51].

Визуализация мозга у моделей животных с помощью магнитно-резонансной томографии через 30 дней после рождения показала, что животные, находившиеся на диете с дефицитом холина, имели меньший общий объем мозга и меньшие концентрации глицерофосфохолина – фосфохолина, а также сниженное количество серого вещества коры головного мозга [52].

В исследовании питания детей холин был указан в качестве одного из ключевых питательных веществ, которые оказывают прямое влияние на развитие нервной системы как в пренатальном, так и в послеродовом периоде [53]. Другое исследование показало, что дефицит холина предсказывает вегетативные показатели плода и показатели созревания мозга на 32-й и 36-й неделях беременности [54]. Плохая доступность холина внутриутробно также связана с нарушением дифференцировки нейрональных клеток сетчатки, что указывает на его роль в развитии зрительной системы [55]. Исследования показали, что дети, подвергшиеся воздействию более высоких уровней холина в утробе матери, демонстрируют повышение когнитивных функций, памяти и внимания в более позднем возрасте, что улучшает способность детей учиться, запоминать и концентрироваться [37].

E. Derbyshire et al. представили обновленный систематический обзор с использованием данных 38 исследований на животных и 16 исследований на людях, в котором был сделан вывод, что холин в течение первых 1000 дней жизни поддерживает нормальное развитие мозга, защищает от нервных и метаболических повреждений, включая алкоголь, и улучшает нейронное и когнитивное функционирование [56]. Другой систематический обзор и метаанализ, объединивший данные из 30 публикаций, показал, что более высокое потребление холина матерью связано с улучшением нейрокогнитивных функций и неврологического развития ребенка [57].

Механизмы действия холина на развитие нервной системы еще недостаточно изучены, тем не менее открыты такие, как влияние на морфологию нервных клеток (деление, рост и миелинизация), нейро- и глиогенез (пролиферация и дифференциация клеток-предшественников), развитие гиппокампа (область мозга, играющая роль в обучении, памяти и внимании), синаптическая пластичность и выживаемость клеток [37].

N. Irvine et al. в своем критическом обзоре указывают на изучение взаимного действия фолата и холина на развитие мозга плода в нескольких исследованиях. Так, обнаружено, что добавление холина может изменить влияние, которое фолиевая кислота оказывает на нервные клетки-предшественники в переднем мозге плода на поздних сроках беременности. Поскольку и фолат, и холин являются веществами – донорами метильных групп, влияющими на нейрогенез и апоптоз, вполне возможно, что добавление холина может смягчить влияние дефицита фолата на развитие мозга и это может быть опосредовано эпигенетическими событиями (т. е. метилированием ДНК и важных гистонов) [58]. Семилетние дети, матери которых получали 400 мкг фолиевой кислоты в день во время второго и третьего триместра беременности, имели более высокие баллы по шкале интеллекта Векслера по сравнению с детьми, матери которых получали плацебо. Кроме того, эти дети имели более высокие показатели вербальной и общей речи, успеваемости и IQ по шкале WPPSI-III [59].

Добавки холина изучались как потенциальная стратегия снижения риска нарушений развития, таких как аутизм и синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Некоторые исследования показали, что более низкие уровни холина в таламусе коррелируют с поведенческими показателями у детей – повышенной выраженностью стереотипного поведения и нарушениями общения [56]. У детей с дислексией (неспособность овладеть навыком чтения) по сравнению с контрольной группой уровень холина был на 7,6% ниже в левой височно-теменной области и на 5,5% ниже в зрительной коре [60]. Хотя точные механизмы все еще исследуются, считается, что влияние холина на раннее развитие мозга и нейропротекцию может способствовать снижению риска этих расстройств [61].

Исследования показывают, что холин может выступать в качестве модифицируемого фактора риска определенных заболеваний нервной системы. Модель на мышах, посвященная аутизму, показала, что добавки холина, вводимые потомкам матерей с дефицитом

метилтетрагидрофолатредуктазы, потенциально могут ослаблять аутистический фенотип [62]. Дальнейшие исследования показали, что добавки холина улучшают социальное взаимодействие в мышинной модели аутизма, помогая уменьшить дефицит социального поведения и снизить тревожность [63].

Таким образом, потенциал снижения частоты нарушений развития с помощью добавок холина подчеркивает значимость этого питательного вещества в дородовом уходе и его значимое влияние на нервное развитие и психическое здоровье ребенка [62].

Значение холина для здоровья матери

Гормональные колебания во время беременности и в послеродовом периоде могут влиять на когнитивные функции матери. Добавки холина оказывают поддержку, гарантируя удовлетворение когнитивных потребностей женщины в этот критический период. Улучшение когнитивных функций может помочь беременным и молодым матерям справиться с проблемами и обязанностями, связанными с беременностью и ранним материнством, способствуя их общему благополучию [37, 58].

Дефицит холина может привести к развитию жировой болезни печени, характеризуется накоплением жира в клетках печени, что в итоге может привести к ее дисфункции, и это, в свою очередь, представляет существенный риск для общего благополучия матери [64]. Вероятный механизм, ответственный за развитие жировой дистрофии печени при дефиците холина, связан с синтезом липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые являются основной «упаковкой», в которой триглицериды секретируются из печени. Фосфатидилхолин является обязательным компонентом оболочки ЛПОНП, и когда он недоступен, триглицериды не могут экспортироваться из печени и, следовательно, накапливаются в цитозоле [65].

Дефицит холина и метионина также повышает чувствительность к канцерогенам печени, таким как афлатоксин В₁. Например, доза афлатоксина В₁, необходимая для индукции гепатокарциномы, была значительно снижена у крыс, получавших диету с низким содержанием холина и метионина [66]. Таким образом, дефицит холина – метионина выступает и как инициатор, и как промотор канцерогенеза.

Потребление холина беременными женщинами

Во время беременности потребность в холине значительно возрастает, поскольку он участвует в жизненно важных процессах, таких как формирование нервной трубки, развитие мозга и синтез липопротеинов. Адекватное потребление холина для беременных женщин составляет 480 мг/день [67], однако его дефицит часто встречается во время беременности [3]. Среднее потребление холина среди женщин детородного возраста было изучено в обзоре 23 исследований, где сообщается, что оно колеблется от 233 до 383 мг/день даже с включением холина из добавок и, таким образом, постоянно ниже, чем потребность в нем. Так, в недавнем исследовании, проведенном в Германии, только 7% беременных женщин достигли

адекватного потребления холина [68]. Аналогичным образом, среди австралийских беременных женщин среднее потребление холина составляло 362 мг/день на ранних сроках беременности, при этом яйца обеспечивали около 17% от потребности в холине [69]. Это несоответствие между потребностями в холине и его фактическим потреблением поднимает вопросы о необходимости добавок и их потенциальных преимуществах для беременных женщин [70].

Рекомендации по приему холина беременными и кормящими женщинами

Американская академия педиатрии и Американская медицинская ассоциация сообщили о важности потребления холина матерью во время беременности и кормления грудью и установили, что недостаточность в обеспечении холином в течение первых 1000 дней после зачатия может привести к пожизненным нарушениям функции мозга, несмотря на последующее восполнение запасов питательных веществ и призывают к тому, чтобы пренатальные витаминные добавки содержали доказательно обоснованные количества холина. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) рекомендует дневную дозу холина 480 мг/день для беременных и 520 мг/день – для кормящих женщин [67]. Во многих странах, включая Россию, еще нет официальных рекомендаций по потреблению холина. В целом в этой важной области накапливается новая доказательная база. Очевидно, что необходимы дополнительные клинические испытания.

Недавний анализ более 180 коммерческих добавок для беременных, выполненный за рубежом, показал, что они различаются по содержанию, часто обеспечивают только часть необходимых витаминов и содержат количества, которые, как правило, ниже рекомендованных [71]. Авторы пришли к выводу, что холин был включен только в 40% пренатальных добавок при средней дозе 25 мг, что не является достаточным. Среди топ-11 витаминно-минеральных комплексов для беременных в первом триместре в России в 2024 г. по версии проекта «Семья» («Комсомольская правда») холин содержится в комплексе Фемибион 1 (Merck Selbstmedikation GmbH, Германия) в форме холина битартрата 130 мг. Доза добавки обусловлена разницей между потребностью беременных в холине (450 мг/сут) и его средним потреблением населением с продуктами питания (320 мг/сут). Таким образом, добавка холина (130 мг/сут) достаточна для удовлетворения потребностей в этом нутриенте в период прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности.

НАПРАВЛЕНИЯ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные литературы имеют некоторые несоответствия и противоречия относительно влияния холина на развитие плода, которые еще предстоит разрешить. Эти несоответствия могут быть результатом ряда методологических ограничений и вмешивающихся факторов, которые не были учтены в опубликованных исследованиях. Одним из таких методологических ограничений является

то, что методы, используемые для оценки уровней холина, не являются единообразными в разных исследованиях, что ограничивает возможность сравнения результатов. Например, в нескольких исследованиях просто оценивалось, принимали или не принимали женщины добавки холина во время беременности, и не учитывались пищевые источники холина. В других исследованиях оценивались уровни холина в плазме/сыворотке, однако в настоящее время нет рекомендаций относительно их адекватных или рекомендуемых уровней у беременных женщин.

Еще одна проблема заключается в том, что проведенные на сегодняшний день исследования изучили ограниченное число потенциальных факторов, искажающих результаты, такие как социально-экономический статус семьи и уровень образования матери и отца, индекс массы тела матери до беременности и пол ребенка, прием матерью других важных микроэлементов, которые часто добавляются во время беременности. Кроме того, существует несоответствие количества исследований, проведенных в первом триместре и на последующих сроках беременности, что привело к пониманию значимости приема добавок холина матерью на прегравидарном этапе и в первом триместре, но еще недостаточно знаний для обоснования рекомендаций по его приему во втором и третьем триместрах. Необходимы исследования, которые изучат биологическую

значимость холина в соответствии с оптимальными уровнями потребления матерью и концентрацией в плазме/сыворотке и эритроцитах в разные сроки беременности для развития плода и ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимость дотации холина в прегравидарном периоде и первом триместре беременности не вызывает сомнений и обусловлена влиянием на фолликулогенез и протекцию ооцитов, эпигенетическим программированием, эффективностью профилактики врожденных пороков развития плода (альтернативный путь реметилирования гомоцистеина), участием в метаболических и физиологических процессах в плаценте, снижением риска плацента-ассоциированных осложнений, влиянием на развитие нервной ткани и головного мозга плода и новорожденного. С учетом поступления холина с пищей его дотация в дозе 130 мг/сут в составе витаминно-минерального комплекса Фемибийон 1 является достаточной для удовлетворения потребностей в этом нутриенте в период прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности. 

Поступила / Received 12.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.07.2024

Принята в печать / Accepted 04.07.2024

Список литературы / References

- Hoffman M. Majority of Top Health Risks Are Within Individual's Control, Global Study Finds. *Health Policy Watch*. 2024. Available at: <https://healthpolicy-watch.news/majority-of-top-health-risks-are-within-individual-control-global-study-finds>.
- Faa G, Fanos V, Manchia M, Van Eyken P, Suri JS, Saba L. The fascinating theory of fetal programming of adult diseases: A review of the fundamentals of the Barker hypothesis. *J Public Health Res*. 2024;13(1). <https://doi.org/10.1177/22799036241226817>.
- Korsmo HW, Jiang X, Caudill MA. Choline: Exploring the Growing Science on Its Benefits for Moms and Babies. *Nutrients*. 2019;11(8):1823. <https://doi.org/10.3390/nu11081823>.
- Wilson C. Choline: The forgotten vital nutrient we're not getting enough. *NewScientist*. 2019. Available at: <https://www.newscientist.com/article/mg24432534-900-choline-the-forgotten-vital-nutrient-were-not-getting-enough-of/>.
- Dixit A, Jose GP, Shanbhag C, Tagad N, Kalia J. Metabolic Labeling-Based Chemoproteomics Establishes Choline Metabolites as Protein Function Modulators. *ACS Chem Biol*. 2022;17(8):2272–2283. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00400>.
- Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients*. 2017;9(8):815. <https://doi.org/10.3390/nu9080815>.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Демидов ВИ, Богачева ТЕ. Молекулярные и клинические аспекты действия цитидиндифосфохолина на когнитивные функции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(5):88–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105188>.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Демидов ВИ, Богачева ТЕ. Molecular and clinical aspects of the effect of cytidyldiphosphocholine on cognitive functions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(5):88–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105188>.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. <https://doi.org/10.17226/6015>.
- Vennemann FB, Ioannidou S, Valsta LM, Dumas C, Ocké MC, Mensink GB et al. Dietary intake and food sources of choline in European populations. *Br J Nutr*. 2015;114(12):2046–2055. <https://doi.org/10.1017/S0007114515003700>.
- Dyrek A, Oleksy L, Stolarczyk A, Bartosiewicz A. Choline-An Underappreciated Component of a Mother-to-Be's Diet. *Nutrients*. 2024;16(11):1767. <https://doi.org/10.3390/nu16111767>.
- Chan KA, Jazwiec PA, Gohir W, Petrik JJ, Sloboda DM. Maternal nutrient restriction impairs young adult offspring ovarian signaling resulting in reproductive dysfunction and follicle loss. *Biol Reprod*. 2018;98(5):664–682. <https://doi.org/10.1093/biolre/i0y008>.
- Zhan X, Fletcher L, Dingle S, Baracuchy E, Wang B, Huber LA, Li J. Choline supplementation influences ovarian follicular development. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(12):1525–1536. <https://doi.org/10.52586/5046>.
- Kim K, Wactawski-Wende J, Michels KA, Schliep KC, Plowden TC, Chaljub EN, Mumford SL. Dietary minerals, reproductive hormone levels and sporadic anovulation: associations in healthy women with regular menstrual cycles. *Br J Nutr*. 2018;120(1):81–89. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000818>.
- 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 у 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 relationships between miscarriage, endometriosis, menstrual irregularities and micronutrient provision in screening women of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(5):156–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.156-168>.
- Talevi R, Sudhakaran S, Barbato V, Merolla A, Braun S, Di Nardo M et al. Is oxygen availability a limiting factor for in vitro folliculogenesis? *PLoS ONE*. 2018;13(2):e0192501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192501>.
- Brązet M, Kranc W, Chermuta B, Kowalska K, Jankowski M, Celichowski P et al. Human Ovarian Granulosa Cells Isolated during an IVF Procedure Exhibit Differential Expression of Genes Regulating Cell Division and Mitotic Spindle Formation. *J Clin Med*. 2019;8(12):2026. <https://doi.org/10.3390/jcm8122026>.
- Du Y, Bagnjuk K, Lawson MS, Xu J, Mayerhofer A. Acetylcholine and necroptosis are players in follicular development in primates. *Sci Rep*. 2018;8(1):6166. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24661-z>.
- Kosior MA, Esposito R, Cocchia N, Piscopo F, Longobardi V, Cacciola NA et al. Seasonal variations in the metabolomic profile of the ovarian follicle components in Italian Mediterranean Buffaloes. *Theriogenology*. 2023;202:42–50. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.02.022>.
- Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, Schliep KC, Gaskins AJ, Yeung EH et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women. *Hum Reprod*. 2017;32(8):1743–1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex233>.

20. Ridlo MR, Kim GA, Tawecheaipaisankul A, Kim EH, Lee BC. Zinc supplementation alleviates endoplasmic reticulum stress during porcine oocyte in vitro maturation by upregulating zinc transporters. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2869–2880. <https://doi.org/10.1002/jcp.30052>.
21. Rakha SI, Elmetwally MA, El-Sheikh Ali H, Balboula A, Mahmoud AM, Zaabel SM. Importance of Antioxidant Supplementation during In Vitro Maturation of Mammalian Oocytes. *Vet Sci.* 2022;9(8):439. <https://doi.org/10.3390/vetsci9080439>.
22. Toosinia S, Davoodian N, Arabi M, Kadivar A. Ameliorating Effect of Sodium Selenite on Developmental and Molecular Response of Bovine Cumulus-Oocyte Complexes Matured in Vitro Under Heat Stress Condition. *Biol Trace Elem Res.* 2024;202(1):161–174. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03678-0>.
23. Aghayeva S, Sonmez M, Sükür YE, Jafarzade A. The Role of Thyroid Hormones, Vitamins, and Microelements in Female Infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023;45(11):e683–e688. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772478>.
24. Zhou X, Wu X, Luo X, Shao J, Guo D, Deng B, Wu Z. Effect of Vitamin D Supplementation on In Vitro Fertilization Outcomes: A Trial Sequential Meta-Analysis of 5 Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:852428. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.852428>.
25. Максименко ЛВ. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни. *Профилактическая медицина.* 2019;22(2):115–120. <https://doi.org/10.17116/profmed20192202115>. Maksimenko LV. Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(2):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20192202115>.
26. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol.* 2003;23(15):5293–5300. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.15.5293-5300.2003>.
27. Estrada-Cortés E, Ortiz W, Rabaglino MB, Block J, Rae O, Jannaman EA et al. Choline acts during preimplantation development of the bovine embryo to program postnatal growth and alter muscle DNA methylation. *FASEB J.* 2021;35(10):e21926. <https://doi.org/10.1096/fj.202100991R>.
28. Kwan STC, King JH, Grenier JK, Yan J, Jiang X, Roberson MS, Caudill MA. Maternal Choline Supplementation during Normal Murine Pregnancy Alters the Placental Epigenome: Results of an Exploratory Study. *Nutrients.* 2018;10(4):417. <https://doi.org/10.3390/nu10040417>.
29. King JH, Kwan STC, Yan J, Jiang X, Fomin VG, Levine SP et al. Maternal Choline Supplementation Modulates Placental Markers of Inflammation, Angiogenesis, and Apoptosis in a Mouse Model of Placental Insufficiency. *Nutrients.* 2019;11(2):374. <https://doi.org/10.3390/nu11020374>.
30. Mehedint MG, Zeisel SH. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;16(3):339–345. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e318328360046>.
31. Bekdash RA. Choline and the Brain: An Epigenetic Perspective. *Adv Neurobiol.* 2016;12:381–399. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28383-8_21.
32. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, Carmichael SL, Vollset SE, Yang W, Ueland PM. Choline and risk of neural tube defects in a folate-fortified population. *Epidemiology.* 2009;20(5):714–719. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181ac9fe7>.
33. Lang P, Hasselwander S, Li H, Xia N. Effects of different diets used in diet-induced obesity models on insulin resistance and vascular dysfunction in C57BL/6 mice. *Sci Rep.* 2019;9(1):19556. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55987-x>.
34. Carmichael SL, Witte JS, Shaw GM. Nutrient pathways and neural tube defects: a semi-Bayesian hierarchical analysis. *Epidemiology.* 2009;20(1):67–73. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818f6375>.
35. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетрашвили НК. Новые подходы к питанию сопровождающей беременности: фокус на холин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(4):60–75. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-60-75>. Gromova OA, Torshin IYU, Tetraashvili NK. New approaches to nutritional management of pregnancy: focus on choline. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(4):60–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-60-75>.
36. Petersen JM, Smith-Webb RS, Shaw GM, Carmichael SL, Desrosiers TA, Nestoridi E et al. Periconceptual intakes of methyl donors and other micronutrients involved in one-carbon metabolism may further reduce the risk of neural tube defects in offspring: a United States population-based case-control study of women meeting the folic acid recommendations. *Am J Clin Nutr.* 2023;118(3):720–728. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.05.034>.
37. Jaiswal A, Dewani D, Reddy LS, Patel A. Choline Supplementation in Pregnancy: Current Evidence and Implications. *Cureus.* 2023;15(11):e48538. <https://doi.org/10.7759/cureus.48538>.
38. Hoffman MC, Hunter SJ, D'Alessandro A, Christians U, Law AJ, Freedman R. Maternal Plasma Choline during Gestation and Small for Gestational Age Infants. *Am J Perinatol.* 2024;41(S 01):e939–e948. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759775>.
39. Kwan STC, King JH, Yan J, Jiang X, Wei E, Fomin VG et al. Maternal choline supplementation during murine pregnancy modulates placental markers of inflammation, apoptosis and vascularization in a fetal sex-dependent manner. *Placenta.* 2017;53:57–65. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.019>.
40. Cohen JM, Beddaoui M, Kramer MS, Platt RW, Basso O, Kahn SR. Maternal Antioxidant Levels in Pregnancy and Risk of Preeclampsia and Small for Gestational Age Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0135192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135192>.
41. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Birth Size: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2019;11(2):442. <https://doi.org/10.3390/nu11020442>.
42. Van Lee L, Crozier SR, Aris IM, Tint MT, Sadananthan SA, Michael N et al. Prospective associations of maternal choline status with offspring body composition in the first 5 years of life in two large mother-offspring cohorts: the Southampton Women's Survey cohort and the Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes cohort. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):435–444. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy291>.
43. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015;122(4):478–490. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13202>.
44. Ren X, Vilhjálmssdóttir BL, Rohde JF, Walker KC, Runstedt SE, Lauritzen L et al. Systematic Literature Review and Meta-Analysis of the Relationship Between Polyunsaturated and Trans Fatty Acids During Pregnancy and Offspring Weight Development. *Front Nutr.* 2021;8:625596. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.625596>.
45. Klatt KC, McDougall MQ, Malysheva OV, Taesuwan S, Loinard-González AAP, Nevins JEH et al. Prenatal choline supplementation improves biomarkers of maternal docosahexaenoic acid (DHA) status among pregnant participants consuming supplemental DHA: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(3):820–832. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac147>.
46. King JH, Kwan STC, Bae S, Klatt KC, Yan J, Malysheva OV et al. Maternal choline supplementation alters vitamin B-12 status in human and murine pregnancy. *J Nutr Biochem.* 2019;72:108210. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.07.001>.
47. Ma S, Bo Y, Zhao X, Cao Y, Duan D, Dou W et al. One-carbon metabolism-related nutrients intake is associated with lower risk of preeclampsia in pregnant women: a matched case-control study. *Nutr Res.* 2022;107:218–227. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.10.004>.
48. Zhu J, Liu YH, He XL, Kohlmeier M, Zhou LL, Shen LW et al. Dietary Choline Intake during Pregnancy and PENT rs7946 Polymorphism on Risk of Preterm Birth: A Case-Control Study. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(6):431–440. <https://doi.org/10.1159/000507472>.
49. Nanobashvili K, Jack-Roberts C, Bretter R, Jones N, Axen K, Saxena A et al. Maternal Choline and Betaine Supplementation Modifies the Placental Response to Hyperglycemia in Mice and Human Trophoblasts. *Nutrients.* 2018;10(10):1507. <https://doi.org/10.3390/nu10101507>.
50. Nguyen HT, Oktayani PPI, Lee SD, Huang LC. Choline in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2024;naue026. <https://doi.org/10.1093/nutrit/naue026>.
51. Martin CR, Preedy VR, Rajendram R (eds.). *Factors Affecting Neurodevelopment, Genetics, Neurology, Behavior, and Diet.* Academic Press; 2021. 684 p. <https://doi.org/10.1016/C2018-0-02211-2>.
52. Mudd AT, Getty CM, Dilger RN. Maternal Dietary Choline Status Influences Brain Gray and White Matter Development in Young Pigs. *Curr Dev Nutr.* 2018;2(6):nzy015. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzy015>.
53. Strain JJ, Bonham MP, Duffy EM, Wallace JMW, Robson PJ, Clarkson TW, Shamlaye C. Nutrition and neurodevelopment: the search for candidate nutrients in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology.* 2020;81:300–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.09.021>.
54. Christifano DN, Chollet-Hinton L, Hoyer D, Schmidt A, Gustafson KM. Intake of eggs, choline, lutein, zeaxanthin, and DHA during pregnancy and their relationship to fetal neurodevelopment. *Nutr Neurosci.* 2023;26(8):749–755. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2022.2088944>.
55. Trujillo-Gonzalez I, Friday WB, Munson CA, Bachleda A, Weiss ER, Alam NM et al. Low availability of choline in utero disrupts development and function of the retina. *FASEB J.* 2019;33(8):9194–9209. <https://doi.org/10.1096/fj.201900444R>.
56. Derbyshire E, Obeid R. Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days. *Nutrients.* 2020;12(6):1731. <https://doi.org/10.3390/nu12061731>.
57. Obeid R, Derbyshire E, Schön C. Association between Maternal Choline, Fetal Brain Development, and Child Neurocognition: Systematic Review and Meta-Analysis of Human Studies. *Adv Nutr.* 2022;13(6):2445–2457. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac088>.
58. Irvine N, England-Mason G, Field CJ, Dewey D, Aghajafari F. Prenatal Folate and Choline Levels and Brain and Cognitive Development in Children: A Critical Narrative Review. *Nutrients.* 2022;14(2):364. <https://doi.org/10.3390/nu14020364>.
59. McNulty H, Rollins M, Cassidy T, Caffrey A, Marshall B, Dornan J et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of preg-

- nancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial). *BMC Med.* 2019;17(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1432-4>.
60. Kosowski B, Chyl K, Kacprzak A, Bogorodzki P, Jednoróg K. Dyslexia and age related effects in the neurometabolites concentration in the visual and temporo-parietal cortex. *Sci Rep.* 2019;9(1):5096. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41473-x>.
 61. Derbyshire E, Maes M. The Role of Choline in Neurodevelopmental Disorders – A Narrative Review Focusing on ASC, ADHD and Dyslexia. *Nutrients.* 2023;15(13):2876. <https://doi.org/10.3390/nu15132876>.
 62. Agam G, Taylor Z, Vainer E, Golan HM. The influence of choline treatment on behavioral and neurochemical autistic-like phenotype in Mthfr-deficient mice. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):316. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01002-1>.
 63. Langley EA, Krykbaeva M, Blusztajn JK, Mellott TJ. High maternal choline consumption during pregnancy and nursing alleviates deficits in social interaction and improves anxiety-like behaviors in the BTBR T+itpr3tf/l mouse model of autism. *Behav Brain Res.* 2015;278:210–220. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.09.043>.
 64. Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou T et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules.* 2021;12(1):56. <https://doi.org/10.3390/biom12010056>.
 65. Van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, Vance JE, Vance DE, Jacobs RL. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017;1859(9 Pt B):1558–1572. <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2017.04.006>.
 66. Saito RF, Andrade LNS, Bustos SO, Chammas R. Phosphatidylcholine-Derived Lipid Mediators: The Crosstalk Between Cancer Cells and Immune Cells. *Front Immunol.* 2022;13:768606. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.768606>.
 67. Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst KI et al. Scientific opinion on Dietary Reference Values for choline. *EFSA J.* 2016;14(8):4484. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4484>.
 68. Roeren M, Kordowski A, Sina C, Smolllich M. Inadequate Choline Intake in Pregnant Women in Germany. *Nutrients.* 2022;14(22):4862. <https://doi.org/10.3390/nu14224862>.
 69. Probst Y, Sulistyoningrum DC, Netting MJ, Gould JF, Wood S, Makrides M et al. Estimated Choline Intakes and Dietary Sources of Choline in Pregnant Australian Women. *Nutrients.* 2022;14(18):3819. <https://doi.org/10.3390/nu14183819>.
 70. Spoelstra SK, Eijsink JH, Hoenders HJR, Kneegtering H. Maternal choline supplementation during pregnancy to promote mental health in offspring. *Early Interv Psychiatry.* 2023;17(7):643–651. <https://doi.org/10.1111/eip.13426>.
 71. Adams JB, Kirby JK, Sorensen JC, Pollard EL, Audhya T. Evidence based recommendations for an optimal prenatal supplement for women in the US: vitamins and related nutrients. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2022;8(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40748-022-00139-9>.

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литер М; galadikke@yandex.ru

Information about the author:

Galina B. Dikke, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Reproductive Medicine, Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev; 22, Letter M, Moskovsky Ave., St Petersburg, 190013, Russia; galadikke@yandex.ru

R1293066-16092024-HCP

Случай отсроченной диагностики сочетанного урогенитального и легочного туберкулеза у пациентки с аномальным маточным кровотечением

О.В. Ремнева^{1✉}, rolmed@yandex.ru, О.А. Бельницкая¹, Т.И. Горбачева^{1,2}, В.Я. Гервальд², А.П. Глиос², А.В. Чикменев²

¹ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

² Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи; 656038, Россия, Барнаул, проспект Комсомольский, д. 73

Резюме

По данным ВОЗ, туберкулез остается глобальной проблемой в плане здоровья взрослого и детского населения во всем мире. У женщин максимум заболеваемости приходится на активный фертильный возраст, причем беременные болеют в 1,5–2 раза чаще и тяжелее, чем небеременные. В Алтайском крае эпидемическая ситуация по туберкулезу характеризуется нестабильностью: среди женщин данный показатель в 2022 г. составил 30,5 на 100 тыс. соответствующего населения. Несвоевременная диагностика и запоздалое лечение могут привести к серьезным осложнениям, вплоть до фатального исхода для матери и плода. В данной статье описано клиническое наблюдение случая урогенитального и легочного туберкулеза, диагностированного через три месяца после преждевременных абдоминальных родов. Течение беременности осложнилось острым плевритом в 13–14 нед., однако отрицательные результаты бактериологического посева плевральной жидкости привели к отсутствию специфического лечения туберкулезной инфекции и развитию хронической субкомпенсированной плацентарной дисфункции. Спустя три месяца после родов пациентка 34 лет поступила в гинекологическое отделение ургентного стационара с аномальным маточным кровотечением. Диагноз выставлен на основе гистологического исследования соскоба из полости матки. Обнаружены туберкулезные гранулемы без казеозного некроза с эпителиоидными гигантскими клетками Пирогова – Лангханса. У недоношенного ребенка был впоследствии диагностирован генерализованный туберкулез. Показано негативное воздействие недиагностированного сочетанного урогенитального и легочного туберкулеза на течение и исход беременности, в частности, развитие анемии, плацентарной дисфункции, преждевременных родов, осложнений пуэрперия, неблагоприятного перинатального исхода.

Ключевые слова: туберкулез, плацентарная дисфункция, преждевременные роды, недоношенность, аномальное маточное кровотечение

Для цитирования: Ремнева ОВ, Бельницкая ОА, Горбачева ТИ, Гервальд ВЯ, Глиос АП, Чикменев АВ. Случай отсроченной диагностики сочетанного урогенитального и легочного туберкулеза у пациентки с аномальным маточным кровотечением. *Медицинский совет.* 2024;18(17):34–39. <https://doi.org/10.21518/ms2024-367>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case of delayed diagnosis of combined urogenital and pulmonary tuberculosis in a patient with abnormal uterine bleeding

Olga V. Remneva^{1✉}, rolmed@yandex.ru, Olga A. Belnitskaya¹, Tatiana I. Gorbacheva^{1,2}, Vitaly Ya. Gerval'd², Albina P. Glios², Andrey V. Chikmenev²

¹ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

² Regional Clinical Emergency Hospital; 73, Komsomolskiy Ave., Barnaul, 656038, Russia

Abstract

According to the World Health Organization tuberculosis remains a global health issue for both adult and pediatric populations worldwide. Among women the peak incidence occurs during the active reproductive age, with pregnant women being 1.5–2 times more likely to be affected and experience more severe symptoms than non-pregnant women. In the Altai Region, the epidemiological situation of tuberculosis is characterized by instability, with the incidence rate among women reaching 30.5 per 100 000 of the corresponding population in 2022. Delayed diagnosis and treatment can lead to serious complications, including fatal outcomes for both mother and fetus. This article describes a clinical observation of a case of urogenital and pulmonary tuberculosis diagnosed three months after premature abdominal delivery. The course of pregnancy was complicated by acute pleuritis at 13–14 weeks, however, negative results of bacteriological culture of pleural fluid led to the absence of specific tuberculosis treatment and the development of chronic subcompensated placental dysfunction. Three months after delivery, a 34-year-old patient was admitted to the gynecological department of the emergency hospital with abnormal uterine bleeding. The diagnosis was confirmed by histopathology of an endometrial sample revealing tuberculous granulomas without caseous necrosis with epithelioid giant cells of Pirogov – Langhans. Subsequently, generalized tuberculosis was diagnosed

in the preterm infant. The negative impact of undiagnosed combined urogenital and pulmonary tuberculosis on the course and outcome of pregnancy is demonstrated, including the development of anemia, placental dysfunction, preterm delivery, puerperal complications, and adverse perinatal outcomes.

Keywords: tuberculosis, placental dysfunction, preterm birth, prematurity, abnormal uterine bleeding

For citation: Remneva OV, Belnickaya OA, Gorbacheva TI, Gerval'd VYa, Glios AP, Chikmenev AV. Case of delayed diagnosis of combined urogenital and pulmonary tuberculosis in a patient with abnormal uterine bleeding. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(17):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-367>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, туберкулез остается глобальной проблемой в плане здоровья взрослого и детского населения во всем мире. Максимум заболеваемости у женщин приходится на возраст 25–35 лет, причем беременные болеют туберкулезом в 1,5–2 раза чаще и тяжелее, чем небеременные, находящиеся в активном фертильном возрасте [1, 2]. В Алтайском крае эпидемическая ситуация по туберкулезу характеризуется нестабильностью. Показатель распространенности заболевания был выше среднеокружного (116,9) и составил 158,9 на 100 тыс. населения. Заболеваемость туберкулезом в регионе в 2022 г. была 58,5 на 100 тыс. населения, что почти в 2 раза выше, чем по РФ. Среди женщин данный показатель составил 30,5, а внелегочными формами туберкулеза – 1,7 на 100 тыс. соответствующего населения.

Известно, что туберкулез и беременность оказывают неблагоприятное взаимоотношающее влияние. Однако в последние годы взгляды на сочетание туберкулеза и беременности как проблему изменились [1, 3, 4]. Низкий репродуктивный потенциал, установки на позднее деторождение в социуме в условиях прогрессивного развития медицинских технологий привели к пересмотру тактики ведения пациенток с туберкулезной инфекцией. Материнство для них стало возможным, как и шансы на здоровое потомство [5–7]. При этом стоит заметить, что беременность, роды и послеродовой период являются факторами риска как для возникновения, так и прогрессирования туберкулезного процесса, частота которого при отсутствии лечения может достигать 60,8%. Развитие плацентарной дисфункции на фоне туберкулеза закономерно приводит к ранним репродуктивным потерям, задержке роста плода, преждевременным родам, маловесности ребенка при рождении. Существует опасность вертикальной передачи микобактерий при поражении плаценты и, как следствие, развития внутриутробной инфекции [1, 8]. Течение пуэрперия при туберкулезе также чаще всего протекает с осложнениями: субинволюцией матки, лохиометрой и послеродовым эндометритом, чему нередко способствует гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде, независимо от способа родоразрешения [9–12]. Несвоевременная диагностика и запоздалое лечение могут привести к серьезным осложнениям, а в худшем случае – к фатальному исходу для матери и плода [1, 7, 11, 13].

Диагностика туберкулеза во время беременности сопряжена с рядом сложностей, а именно стертой

клиники, ограничением использования диагностических и лечебных методик, низкой приверженностью к ним пациенток группы высокого социального риска, что демонстрирует большой размах показателя выявляемости – от 1,9 до 26,5% [1, 2]. Частота сочетания легочного и уrogenитального туберкулеза у беременных в доступной литературе почти не встречается.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Л., 34 года, 06.09.2023 г. машиной скорой медицинской помощи доставлена в дежурное гинекологическое отделение с жалобами на обильные кровянистые выделения из половых путей со сгустками до 4 ночных прокладок за 1 ч. Кровянистые выделения начались шесть дней назад, за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно не лечилась, после усиления кровянистых выделений вызвала скорую медицинскую помощь. Последняя менструация была в августе 2023 г. (дату точно не помнит). 31.05.2023 г. родоразрешена в сроке 33 нед. беременности путем операции кесарева сечения в связи с наличием рубца на матке после двух кесаревых сечений. Данная беременность 6-я, самостоятельная, желанная, без прегравидарной подготовки. Грудью не кормит. В анамнезе – два искусственных аборта, самопроизвольный выкидыш раннего срока, срочные роды в 2011 и 2016 гг. абдоминальным путем. Соматическая патология: ожирение 1-й степени, хронический пиелонефрит, латентное течение, ХПН (хроническая почечная недостаточность). При сборе анамнеза пациентка отрицает туберкулез, вирусные гепатиты, венерические и гинекологические заболевания. По адресу проживания больных с активными формами туберкулеза не зарегистрировано. Флюорография от 2022 г. – без очаговой патологии, флюорография отца ребенка от 2023 г. – без очаговой патологии.

На диспансерном учете по беременности состояла с 8-й нед. В сроке гестации 13–14 нед. находилась на стационарном лечении с диагнозом «Двусторонний экссудативный плеврит с компрессионным ателектазом нижней доли правого легкого». Плевральная пункция справа, подкожная эмфизема справа. Посев плевральной жидкости от 08.01.23 г. – элементы крови, микрофлора не обнаружена, роста микрофлоры, грибов нет. С 30 нед. диагностирован гестационный сахарный диабет. При сроке беременности 33 нед. поступила в акушерский стационар с началом первого периода родов. Выставлен диагноз

«Гестационный сахарный диабет, на инсулинотерапии. Целевой уровень HbA1c < 6,0%. Рубец на матке после двух операций кесарева сечения. Тазовое предлежание плода. Анемия беременных легкой степени тяжести». Родоразрешена путем операции кесарева сечения. Извлечен недоношенный плод мужского пола массой 2 540 г, ростом 46 см, оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов, по Сильверман – 3 балла. Патолого-анатомическое исследование плаценты: хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты, нарушение дифференцировки ворсин, инфекционно-воспалительные поражения. В послеоперационном периоде с первых суток отмечено повышение температуры тела до фебрильных значений. Получала антибактериальную, гемостимулирующую, симптоматическую терапию, низкомолекулярные гепарины. На 2-е сут. по поводу серомы послеоперационного шва на брюшной стенке проведена его ревизия, промывание антисептиками. Учитывая сохраняющуюся фебрильную температуру, проведена рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях: диагностирован правосторонний гидроторакс в незначительном объеме, адгезивный плеврит? На 3-и сут. послеоперационного периода проведена компьютерная томография органов грудной клетки: Плевро-пневмофиброз справа. Консультирована терапевтом – данных за пневмонию нет. На 5-е сут. решением врачебного консилиума переведена для дальнейшего лечения в гинекологическое отделение многопрофильной больницы. На фоне продолженной терапии отмечена положительная динамика, на 14-е сут. наложены вторичные швы на переднюю брюшную стенку. Выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Ребенок сразу после рождения находился на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в течение 26 сут., далее переведен на 2-й этап выхаживания в отделение патологии новорожденных с диагнозом «Церебральная ишемия средней степени тяжести, острый период, синдром угнетения». Недоношенный, срок гестации 33,2 нед. Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением. Синдром дыхательного расстройства у новорожденного, купирован. Дыхательная недостаточность III степени, компенсирована. Умеренная асфиксия при рождении.

При поступлении в отделение гинекологии 06.09.23 г. Краевой клинической больницы скорой медицинской помощи состояние роженицы удовлетворительное, сознание ясное. Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, бледные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Молочные железы мягкие, выделений из сосков нет. АД 120/75 мм рт. ст., пульс 89 уд/мин, удовлетворительно наполнения и напряжения. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме. При гинекологическом осмотре – наружные половые органы развиты правильно, в зеркалах слизистая влагалища розовой окраски, шейка матки сформирована, визуально не изменена, наружный зев щелевидный. Выделения из половых путей кровянистые, обильные, со сгустками. При бимануальном

исследовании – влагалище свободное, шейка матки размягчена, проходима для одного поперечного пальца до внутреннего зева. Тракции за шейку матки безболезненны. Тело матки плотное, увеличено до 12–13 нед. беременности, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, при пальпации безболезненные. Параметрии не инфильтрованы. Своды глубокие. На момент поступления в клиническом анализе крови – лейкоциты $9,9 \times 10^{12}/л$, эритроциты $4,58 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 109 г/л, гематокрит 35,5%, тромбоциты $295 \times 10^9/л$. По результатам коагулограммы протромбиновое время 10,4 с, МНО 1,02, АПТВ 21,4 с, фибриноген 3,3 г/л. Мочевой тест на хорионический гонадотропин – отрицательный. По данным ультразвукового исследования, матка увеличена $88 \times 64 \times 84$ мм, объем 246 см^3 , контуры ровные, четкие, эхоструктура миометрия диффузно-неоднородная с гиперэхогенными очагами. По передней стенке матки лоцируется послеоперационный рубец. Толщина эндометрия 6 мм, эхогенность средняя. Правый яичник увеличен, $41 \times 25 \times 31$ мм, объем $16,8 \text{ см}^3$, фолликулы до 6 мм. В структуре правого яичника лоцируется кистозное желтое тело диаметром 18 мм, содержимое неоднородное, с нитями и тяжами в виде сетки, при ЦДК огибающий кровоток по капсуле. Левый яичник увеличен, $43 \times 30 \times 38$ мм, объем 25 см^3 , фолликулы до 6 мм. В структуре левого яичника лоцируется анэхогенное округлое образование диаметром 25 мм, с ровными тонкими стенками, при ЦДК без кровотока. Свободная жидкость за маткой не лоцируется. Заключение: рубец на матке. Увеличение размеров матки. Увеличение объема правого и левого яичника. Функциональные изменения правого и левого яичника.

Учитывая обильные кровянистые выделения из половых путей, пациентка подана в операционную для проведения цервикогистероскопии и отдельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки. В асептических условиях под внутривенным наркозом шейка матки взята на пулевые щипцы, длина полости по зонду 15 см. Без расширения цервикального канала в полость матки введен гистероскоп. Цервикальный канал визуально не изменен. Полость матки плохо заполняется, визуализация затруднена, передняя стенка матки провисает, в полости матки сгустки и ткань бледно-розового цвета, подвижная в токе жидкости. Исследование малоинформативно, прекращено. Начато выскабливание цервикального канала кюреткой №4, соскоб не получен, взят мазок-отпечаток на атипические клетки. Выскабливание полости матки проведено кюреткой №8 без расширения цервикального канала. Получен обильный соскоб в виде фрагментов плотной светло-розовой ткани. Во время выскабливания кровотечение не останавливалось, матка сокращалась плохо, проведена внутривенная инфузия 10 ЕД окситоцина, введен 1,0 г транексамовой кислоты. На фоне проводимой терапии кровотечение остановилось, общая кровопотеря составила 200 мл. Пациентка переведена в палату гинекологического отделения. Контроль лабораторных показателей после манипуляции: лейкоциты $6,2 \times 10^9/л$, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин

96 г/л, гематокрит 30,6%, тромбоциты 259×10^9 /л. Назначен ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки и окситоцин 5 ЕД 2 раза в сутки внутримышечно. Через 1 ч после манипуляции выделения из половых путей кровянистые, умеренные. Общий анализ крови на следующий день, 7.09.23 г.: гемоглобин 91 г/л, гематокрит 0,30%, лейкоциты $4,8 \times 10^9$ /л (эозинофилы 1%, сегментоядерные 77%, лимфоциты 20%, моноциты 2%), СОЭ 11 мм/ч. Пациентка самостоятельно покинула отделение, передана под наблюдение гинеколога по месту жительства.

Патоморфологическое исследование соскоба из полости матки

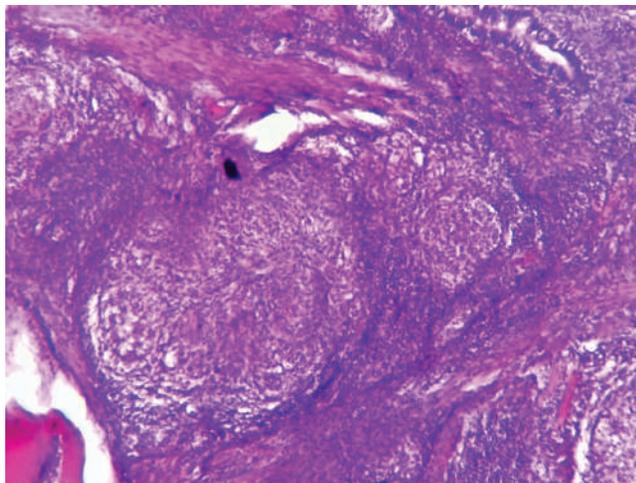
Макроскопически описан обильный соскоб, фрагменты слизистой оболочки эндометрия коричневого цвета толщиной 3 мм с очагами уплотнений серо-белого цвета 1 мм. Гистологическое исследование выполнено на микроскопе Primo Star ZEISS, линзы Primo Plan-ACHROMAT 4x, 10x. Гистологическое описание: периваскулярные инфильтраты, туберкулезные гранулемы без казеозного некроза, состоящие из эпителиоидных клеток с гигантскими клетками Пирогова – Лангханса и валом из лимфоцитов, с вытеснением железистых структур. В эндометрии встречается полнокровие сосудов со сладжем и гемолизом эритроцитов, очаги распада эндометрия (рис. 1–3). Заключение: туберкулезный эндометрит.

Информация о результатах гистологического исследования эндометрия родильницы доложена участковому акушеру-гинекологу. Проконсультирована фтизиатром. Диагноз «Туберкулез легких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований. Очаговый туберкулез S1-2 левого легкого в фазе инфильтрации, туберкулезный плеврит, стадия рассасывания. Туберкулез матки, подтвержденный гистологически. МБТ (-) ПЦР (-)». Находилась на лечении в отделении внелегочного туберкулеза, в настоящее время амбулаторно получает специфическую терапию.

Ребенок в возрасте трех месяцев в связи с ухудшением состояния по поводу повторно перенесенного острого

● **Рисунок 1.** Эндометрий с туберкулезной гранулемой. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$

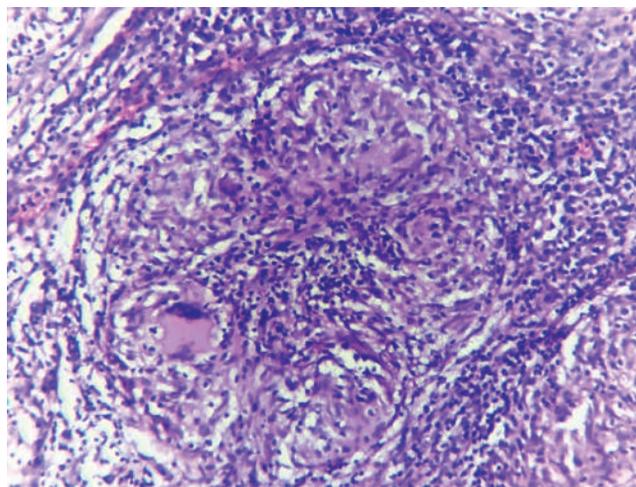
● **Figure 1.** Endometrium with tuberculous granuloma. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 40$



гнояного отита госпитализирован в инфекционное отделение. По результатам обследования установлен клинический диагноз «Генерализованный туберкулез: туберкулезный менингоэнцефалит. Диссеминированный туберкулез, фаза инфильтрации. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бронхопульмональной, парааортальной группы слева, осложненный бронхолегочным компонентом, фаза инфильтрации. Туберкулезный отит. Туберкулез мочевыделительной системы. МБТ (-)». Переведен в связи с нарастанием полиорганной недостаточности на лечение в отделение реанимации и интенсивной терапии детской инфекционной больницы. Дополнительно получает

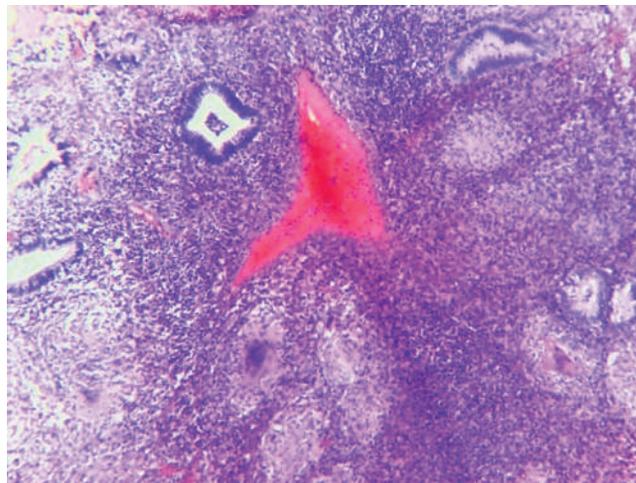
● **Рисунок 2.** Туберкулезная гранулема без казеозного некроза с эпителиоидными гигантскими клетками Пирогова – Лангханса. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

● **Figure 2.** Tuberculous granuloma without caseous necrosis, with epithelioid giant cells of Pirogov – Langhans type. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 100$



● **Рисунок 3.** Эндометрий с вытеснением желез эндометрия туберкулезными гранулемами, с расширенными венами с гемолизом эритроцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 40$

● **Figure 3.** Endometrium with displacement of endometrial glands by tuberculous granulomas, along with dilated veins and hemolysis of erythrocytes. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 40$



противотуберкулезные препараты по согласованию с врачебной комиссией Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний (Москва).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных реалиях имеет место несоответствие объективного увеличения распространенности легочного туберкулеза и субъективно низкое – урогенитального, что приводит к отсроченному лечению в связи

со сложностями диагностики. Беременность, роды и послеродовой период являются факторами риска возникновения или прогрессирования туберкулезного процесса. Необходим высокий уровень клинического подозрения со стороны акушеров-гинекологов, терапевтов, рентгенологов, патоморфологов, чтобы своевременно поставить диагноз и нивелировать неблагоприятный акушерский и перинатальный исход.



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

Список литературы / References

1. Нестеренко АВ, Зимина ВН, Каюкова СИ. Влияние туберкулеза на течение беременности, роды и перинатальные исходы. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(7):62–63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-62-63>.
Nesterenko AV, Zimina VN, Kayukova SI. Impact of tuberculosis in the course of pregnancy, delivery and perinatal outcomes. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(7):62–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-7-62-63>.
2. Амирова ЗР, Тяпкина ДА, Бородай АА. Туберкулез и беременность: обзор литературы. *Медицинский альянс*. 2023;11(1):26–34. <https://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-1-26-34>.
Amirova ZR, Tyapkina DA, Boroda AA. Tuberculosis and pregnancy: literature review. *Medical Alliance*. 2023;11(1):26–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2023-11-1-26-34>.
3. Павленок ИВ, Турсунова НВ, Лацких ИВ, Смолина ЕА. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (статистические материалы). Новосибирск; 2023. 120 с. Режим доступа: <http://nsk-niit.ru/ftpgetfile.php?id=425>.
4. Цыбикова ЭБ. Заболеваемость туберкулезом в субъектах Российской Федерации в 2020 году. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022;68(2):10. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-68-2-10>.
Cybikova EB. The incidence of tuberculosis in the constituent entities of the Russian Federation in 2020. *Social Aspects of Population Health*. 2022;68(2):10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2021-68-2-10>.
5. Adjobimey M, Ade S, Wachinou P, Esse M, Yaha L, Bekou W et al. Prevalence, acceptability, and cost of routine screening for pulmonary tuberculosis among pregnant women in Cotonou, Benin. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0264206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264206>.
6. Бородулина Е, Скопцова Н, Бородулин Б, Амосова Е, Поваляева Л. Сложности диагностики туберкулеза. *Врач*. 2018;29(2):30–32. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-07>.
Borodulina E, Skorpczova N, Borodulin B. Difficulties in diagnosing tuberculosis. *Vrach*. 2018;29(2):30–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-07>.
7. Frascella B, Richards AS, Sossen B, Emery JC, Odono A, Law I et al. Subclinical Tuberculosis Disease—A Review and Analysis of Prevalence Surveys to Inform Definitions, Burden, Associations, and Screening Methodology. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):830–841. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1402>.
8. Каюкова СИ, Улюмджиева ВА, Евсеева НИ, Карпина НЛ. Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у женщин во время беременности и послеродовом периоде. Перинатальные исходы. *Туберкулез и болезни легких*. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-36-44>.
Kayukova SI, Ulumdjieva VA, Evseeva NI, Karpina NL. Features of the course and treatment of tuberculosis of the respiratory system in women during pregnancy and the postpartum period. Perinatal outcomes. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(5):36–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-5-36-44>.
9. Суюнова ЭШ. Течение беременности женщин на фоне туберкулеза легких. *European Science*. 2021;6(62):43–46. <https://doi.org/10.24411/2410-2865-2021-10604>.
Suyunova ESh. The course of pregnancy in women against the background of pulmonary tuberculosis. *European Science*. 2021;6(62):43–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2410-2865-2021-10604>.
10. Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S et al. Isoniazid Preventive Therapy in HIV-Infected Pregnant and Postpartum Women. *N Engl J Med*. 2019;381(14):1333–1346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813060>.
11. Hui SYA, Lao TT. Tuberculosis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;85(Pt A):34–44. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.07.006>.
12. Lubyayi L, Mawa PA, Nabakooza G, Nakibuule M, Tushabe JV, Serubanja J et al. Maternal Latent Mycobacterium tuberculosis Does Not Affect the Infant Immune Response Following BCG at Birth: An Observational Longitudinal Study in Uganda. *Front Immunol*. 2020;11:929. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00929>.
13. Холтобин ДП, Анисимов НВ. Абдоминальный туберкулез. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;26(2):86–92. https://doi.org/10.31684/25418475_2022_2_86.
Holtobin DP, Anisimov NV. Abdominal tuberculosis. clinical observation and review of the literature. *Bulletin of Medical Science*. 2022;26(2):86–92. (In Russ.) https://doi.org/10.31684/25418475_2022_2_86.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **О.В. Ремнева**
Сбор и обработка материала – **О.А. Бельницкая, Т.И. Горбачева**
Обзор литературы – **О.А. Бельницкая**
Написание текста – **О.А. Бельницкая, Т.И. Горбачева, А.П. Глиос**
Патоморфологическое исследование препаратов, подготовка микрофотоснимков гистологических результатов – **В.Я. Гервальд, А.В. Чикменев**
Редактирование текста – **О.В. Ремнева, О.А. Бельницкая, Т.И. Горбачева**
Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Ремнева**

Contribution of authors:

Concept and design of the article – **Olga V. Remneva**
Collection and processing of data – **Olga A. Belnitskaya, Tatiana I. Gorbacheva**
Literature review – **Olga A. Belnitskaya**
Writing the text – **Olga A. Belnitskaya, Tatiana I. Gorbacheva, Albina P. Glios**
Pathomorphological examination of specimens, preparation of microphotographs of histological results – **Vitaly Ya. Gervald, Andrey V. Chikmenev**
Text editing – **Olga V. Remneva, Olga A. Belnitskaya, Tatiana I. Gorbacheva**
Final approval of the article – **Olga V. Remneva**

Согласие пациентов на публикацию: пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Ремнева Ольга Васильевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0002-5984-1109>; rolmed@yandex.ru

Бельницкая Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0003-0212-5408>; belnickaya@yandex.ru

Горбачева Татьяна Ивановна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; <https://orcid.org/0000-0001-5763-4969>; tg72@bk.ru

Гервальд Виталий Яковлевич, к.м.н., доцент, врач-патологоанатом, заведующий патолого-анатомическим отделением, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи; 656038, Россия, Барнаул, проспект Комсомольский, д. 73; <https://orcid.org/0000-0001-8636-9025>; vitaliigervald@mail.ru

Глиос Альбина Петровна, врач-гинеколог, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи; 656038, Россия, Барнаул, проспект Комсомольский, д. 73; <https://orcid.org/0009-0002-5994-1609>; glios@list.ru

Чикменев Андрей Викторович, врач-патологоанатом, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи; 656038, Россия, Барнаул, проспект Комсомольский, д. 73; <https://orcid.org/0009-0003-2413-8530>; anchikmenev@yandex.ru

Information about the authors:

Olga V. Remneva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5984-1109>; rolmed@yandex.ru

Olga A. Belnitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0212-5408>; belnickaya@yandex.ru

Tatiana I. Gorbacheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5763-4969>; tg72@bk.ru

Vitaly Ya. Gerval'd, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pathologist, Head of the Pathology Department, Regional Clinical Emergency Hospital; 73, Komsomolskiy Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8636-9025>; vitaliigervald@mail.ru

Albina P. Glios, Gynecologist, Regional Clinical Emergency Hospital; 73, Komsomolskiy Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-5994-1609>; glios@list.ru

Andrey V. Chikmenev, Pathologist, Regional Clinical Emergency Hospital; 73, Komsomolskiy Ave., Barnaul, 656038, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-2413-8530>; anchikmenev@yandex.ru

Эффективная коррекция манифестных проявлений нарушений влагалищной микрофлоры

А.Л. Тихомиров¹, <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>, tikhomiroval@yandex.ru

С.И. Сарсания², <https://orcid.org/0000-0002-6033-6249>, svisa@yandex.ru

Н.Л. Давыденко³, <https://orcid.org/0009-0001-6442-9055>

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Клиника «Этерна»; 125124, Россия, Москва, 3-я улица Ямского Поля, д. 18

³ Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Резюме

Патологические выделения из влагалища являются одной из основных причин обращений к врачам-гинекологам. Несмотря на обилие препаратов, не все пациентки являются комплаентными к лечению, также не все лекарственные препараты быстро и эффективно устраняют симптомы, такие как выраженный зуд и отечность в области интроитуса. Одними из наиболее распространенных причин патологических белей являются инфекционные заболевания влагалища, которые представлены тремя основными клиническими формами: бактериальный вагиноз (БВ) – до 50% всех случаев; кандидозный вульвовагинит (КВВ) – 20–25% и трихомонадный вагинит (ТВ) – около 4% случаев соответственно. В связи с этим ретроспективный анализ показывает, что наиболее часто к гинекологу или венерологу активно обращаются пациентки с БВ, КВ, ТВ. Однако тот факт, что причиной патологических белей более чем в 30% наблюдений может быть смешанная инфекция, создает проблемы в лечении с использованием монопрепаратов (много рецидивов до 40% и более). Именно поэтому для их лечения рациональным считается использование концепции этиотропного подхода, основанного на локальном воздействии комбинированных вагинальных препаратов. В статье рассмотрен эффективный современный подход к надежному лечению и быстрому купированию симптоматики патологических белей. Оценена роль комбинированного топического препарата, в т. ч. с быстрым анестезирующим эффектом. Нео-Пенотран Форте Л представляет собой логическую комбинацию антибактериальных средств и местного анестетика, используемую для лечения манифестных форм инфекционных поражений влагалища и обеспечивающую быстрое купирование нестерпимых симптомов.

Ключевые слова: трихомонадный вагинит, кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз, вагиниты смешанной этиологии, метронидазол, миконазол, лидокаин

Для цитирования: Тихомиров АЛ, Сарсания СИ, Давыденко НЛ. Эффективная коррекция манифестных проявлений нарушений влагалищной микрофлоры. *Медицинский совет*. 2024;18(17):40–45. <https://doi.org/10.21518/ms2024-494>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effective correction of manifestations of vaginal microflora disorders

Aleksander L. Tikhomirov¹, <https://orcid.org/0000-0002-1462-4987>, tikhomiroval@yandex.ru

Svetlana I. Sarsania², <https://orcid.org/0000-0002-6033-6249>, svisa@yandex.ru

Natalia L. Davydenko³, <https://orcid.org/0009-0001-6442-9055>

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Clinic "Eterna"; 18, 3rd street of the Yamsky Field, Moscow, 125124, Russia

³ Clinical Hospital "RZHD-Medicine" named after N.A. Semashko"; 84, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Pathological vaginal discharge is one of the main reasons for visiting gynecologists. Despite the abundance of drugs, not all are compliant and quickly effective for pronounced itching and swelling in the introitus area. One of the most common causes of pathological leukorrhea is vaginal infections, which are represented by three main clinical forms: bacterial vaginosis (BV) – up to 50% of all cases; vulvovaginal candidiasis (CVV) – 20–25% and trichomonas vaginitis (TV) – 15–20% of cases, respectively. In this regard, retrospective analysis shows that patients with BV, KV, TV most often actively turn to a gynecologist or venereologist. However, the fact that the cause of pathological whites in more than 30% of cases can be a mixed infection creates problems in treatment with the use of monodrugs (many relapses up to 40% or more). Therefore, for their treatment, it is considered rational to use the concept of the etiotropic approach, based on the local effect of combined vaginal drugs. The role of a combined topical drug, including those with a rapid anesthetic effect, was evaluated. Neo-Penotran Forte L is a logical combination of antibacterial agents and a local anesthetic used to treat manifest forms of vaginal infections and provide rapid relief of intolerable symptoms.

Keywords: trichomonas vaginitis, candidal vaginitis, bacterial vaginosis, vaginitis of mixed etiology, metronidazole, miconazole, lidocaine

For citation: Tikhomirov AL, Sarsania SI, Davydenko NL. Effective correction of manifestations of vaginal microflora disorders. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(17):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-494>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ярко выраженные клинические проявления нарушений микрофлоры влагалища затрагивают многие сферы жизни женщины: ощущение физического дискомфорта, негативное влияние на самооценку, беспомощность, страх перед партнером, возможные осложнения.

Анатомические и физиологические особенности влагалища обуславливают «открытость» этого органа для дополнительных всевозможных внешних воздействий, приводящих к тому, что инфекционно-воспалительные процессы во влагалище с выраженными симптомами нередко являются основной жалобой при обращении пациенток к врачам-гинекологам [1, 2]. По распространенности нарушений вагинальной микрофлоры микробиологически лидируют бактериальный вагиноз (БВ) – до 50%, вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – до 39%, аэробный вагинит – до 23%, трихомониаз – до 4%, смешанная инфекция – до 35% всех случаев соответственно [3, 4]. По клиническим проявлениям в виде обильных белей, зуда, раздражения, неприятного запаха, вульвовагинального отека и эритемы, а также диспареунии ведущими являются трихомониаз – до 90%, вульвовагинальный кандидоз – до 80%, бактериальный вагиноз – до 50% и их ассоциации – до 30%.

Известно, что жалобы и данные гинекологического осмотра являются характерными, но не специфичными для определения этиологии инфекционного процесса. Поэтому верификация диагноза должна базироваться на сопоставлении клинических симптомов и лабораторных признаков. Однако на практике микробиологическое подтверждение этиологии вульвовагинальных проявлений требует определенного времени, а пациентка с эмоциональной и рациональной точек зрения требует немедленного эффективного лечения. Поэтому после забора материала для микробиологических исследований лечение зачастую назначается эмпирически и, соответственно, должно быть направлено на быстрое устранение симптомов и эрадикацию кандидозной, бактериальной и трихомонадной инфекции преимущественно единой локальной лекарственной формой¹.

В этом отношении зарекомендовавшим себя в клинической практике лекарственным средством является Нео-Пенотран Форте Л в виде вагинальных свечей. Это комбинация двух эффективных препаратов с антибактериальным и антимикотическим действием: метронидазол в дозе 750 мг и миконазола нитрат в дозе 200 мг + лидокаин 100 мг. Препарат широко используется для

лечения ВВК, БВ, ТВ и смешанных вагинальных инфекций, т.к. перекрывает весь спектр возможных патологических вагинальных возбудителей: *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Atobobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Candida spp.* и их ассоциаций² [5–7].

■ Микробиологические показатели излечения при 7-дневном режиме использования препарата Нео-Пенотран® Форте известны [8]:

- 100% – для трихомониаза (ТВ)
- 96,2% – для бактериального вагиноза (БВ)
- 90% – для кандидоза (КВ).

Максимальная частота рецидивов составляет 2,7, 5,7 и 15,3% соответственно.

Общий микробиологический показатель излечения для смешанных инфекций – 92%: 97% – для ТВ + БВ; 80% – для БВ + КВ. Ни одно из нежелательных явлений (НЯ) не было серьезным и не требовало лечения и/или прекращения использования исследуемого препарата [8].

Нерациональная антибактериальная терапия приводит к образованию биопленок. Хорошо известно, что биопленка представляет собой универсальный механизм выживания и формирования резистентности м/о к лекарственным препаратам, в т.ч. при вульвовагинальных инфекциях. Наиболее распространенными микроорганизмами, входящими в состав биопленок при БВ, являются *G. Vaginalis* (от 60 до 90% массы биопленки), *Sneathiasanguinegens*, *Porphyromonas assaccharolytica*, *Megasphaera spp.*, *A. vaginae* (от 1 до 40% массы биопленки) [9, 10]. На сегодня доказано, что *Gardnerella vag.* является микроорганизмом, формирующим биопленку, действуя на снижение окислительно-восстановительного потенциала вагинальной среды, способствующей росту строгих анаэробных бактерий, включая *Prevotella spp.*, что, в свою очередь, усиливает процесс образования биопленки и облегчает прикрепление других бактерий, ассоциированных с БВ [11]. Метронидазол обладает бактерицидным действием, элиминируя *Gardnerella vag.* МИК метронидазола для 16 штаммов *A. Vaginae* в проведенном исследовании варьировали в диапазоне 4–64 мг/л [12, 13]. Также отмечалось значительное снижение количества *A. vaginae* через месяц после лечения метронидазолом (400 мг *per os* x 2 *p*/сут в течение 7 дней) [12].

Преимуществом метронидазола является то, что он не активен в отношении лактобацилл (все протестированные штаммы лактобацилл были резистентны к метронидазолу) [5,14]. Применение перорального или

¹ Отчет по исследованию GFK Rus «Поиск ниш для нового позиционирования препарата при вагинальных инфекциях». 2018.

² Инструкция Нео-Пенотран Форте Л. ЛП000486-190516.

интравагинального метронидазола приводит к увеличению количества лактобацилл, которое сохраняется через 1 мес. после терапии, в отличие от клиндамицина, у женщин с ВВИ, в т.ч. с БВ (в данном исследовании оценивалось 105 женщин с БВ). Интравагинальное применение клиндамицина вызывало снижение *Lactobacillus* через 1 нед. после терапии. Только через 1 мес. уровни лактобацилл были аналогичны их уровням в группе лечения метронидазолом [15]. Именно поэтому метронидазол является терапией первой линии во всех международных и российских рекомендациях по лечению БВ.

Давно известно, что при использовании Нео-Пенотрана частота эрадикации *Candida spp.* достигает 97,6% [16], что обусловлено наличием в составе препарата второго компонента (миконазола).

Миконазол – азоловый антимикотик, обладающий не только фунгистатическим, но и фунгицидным действием [17]. Помимо способности подавлять биосинтез эргостерола, миконазол обладает дополнительным уникальным механизмом действия – он способен вызывать образование активных кислородных радикалов, что сопровождается накоплением внутри клетки перекиси водорода в токсических концентрациях. Данный механизм действия лежит в основе фунгицидного эффекта миконазола [18, 19]. Фунгицидное действие проявляется при использовании препарата в концентрациях, превышающих те, что нужны для ингибирования синтеза эргостерола (1–50 мкг/мл в зависимости от вида патогена) [20]. Такие концентрации достигаются при местном (топическом) использовании препарата [21]. Индуцируя образование фарнезола (фарнезол представляет собой экстрацеллюлярную молекулу, которая ингибирует образование мицелиарной формы кандид, – способность дрожжевой формы гриба трансформироваться в гифальные виды, обладающие инвазивными и кооперативными свойствами), миконазол предотвращает образование биопленок данного патогена, что может являться еще одним механизмом его комплексного антимикотического действия [18, 20]. Кроме этого, миконазол проявляет активность в отношении ряда грамположительных бактерий [22, 23].

Таким образом, в ранее проведенных исследованиях установлено, что рассматриваемое лекарственное средство топического действия представляет собой патогенетически обоснованную комбинацию антибактериальных средств, используемых для лечения различных форм инфекционных поражений влагалища, ассоциированную с местным анестетиком, обеспечивающим быстрое купирование неприятных симптомов, значительно ухудшающих качество жизни женщины при ВВИ [6]. Его применение особенно важно при нестерпимом зуде, жжении, раздражении, отечности, гиперемии и болях в области преддверия влагалища [24, 25].

С целью подтверждения эффективности вагинальных свечей Нео-Пенотран Форте Л в лечении манифестных белей нами было проведено клиническое исследование, включавшее 60 женщин в возрасте от 17 до 42 лет. Все женщины обратились в нашу клинику с жалобами

на наличие выделений из влагалища, сопровождающихся нестерпимым зудом и отеком в области интроитуса на фоне обильных влагалищных выделений. После проведения бактериологических, бактериоскопических и ПЦР-исследований, а также измерения уровня pH во влагалище были получены следующие результаты: у 31 пациентки преобладала анаэробная флора БВ, у 23 – ВВК, у 6 женщин был выявлен трихомоназ. При этом у 14 пациенток с преобладанием анаэробной микрофлоры или с преобладанием кандид определялись ассоциации кандид и анаэробов, т.е. это вариант смешанной инфекции. Нео-Пенотран Форте Л назначался по одной свече на ночь в течение 7 дней. Купирование симптомов у всех пациенток отмечалось в течение 1–2 сут. После окончания лечения всем больным был проведен повторно полный спектр клинического и лабораторного обследования. Эффективность Нео-Пенотрана Форте Л после окончания 7-дневной терапии, по данным исследования Фемофлор в отношении БВ, составила 92,2%, ВВК – 89,6%, ТВ – 100%, ассоциированной флоры – 89,9%. Все больные перенесли применение препарата удовлетворительно. Побочных эффектов не отмечалось. Полученные нами результаты соответствуют другим клиническим исследованиям по изучению препарата Нео-Пенотран® Форте Л для лечения вульвовагинальных инфекций [26, 27].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка К., 25 лет, обратилась по поводу обильных зеленовато-желтоватых выделений из половых путей, отека слизистой вульвы и влагалища, сильного дискомфорта, болевых ощущений при гигиенических процедурах, сильного зуда. Из анамнеза: вернулась из 12-дневного отпуска, в котором резкая смена климата и привычного пищевого рациона сопровождалась пищевой токсикоинфекцией (ПТИ) с применением антибактериальных средств. Лечение терапевтом по месту отдыха. Половой партнер один в течение 3 лет. ПЦР на ИППП сдавали совместно, три года назад изменений не было. Вышеописанные жалобы появились через 5 дней после начала лечения ПТИ. Консультирована гастроэнтерологом – в настоящее время патологии ЖКТ нет.

При осмотре в день обращения: слизистая вульвы, влагалища, шейки матки гиперемированы, слизистая влагалища легко ранима (на введение зеркал – мацерация), отечна. Выделения желто-зеленые, местами трудно удаляемы.

Проведено бактериоскопическое исследование и pH-метрия выделений из влагалища в день обращения, поставлен предварительный диагноз «вульвовагинит кандидозный», что подтвердилось впоследствии бактериологическим и ПЦР-исследованиями (обнаружены *Candida kursei* в количестве 10^5 КОЕ/мл). При проведении ПЦР ИППП не обнаружены.

Назначения: Нео-Пенотран Форте Л – 1 вагинальная свеча на ночь, в течение 7 сут.

Выбор данного препарата был основан на данных анамнеза и симптомов пациентки.

Улучшение симптоматики пациентка отмечала уже в первые минуты после применения лекарственного средства: стало возможным без болей и дискомфорта проводить гигиенические процедуры. При получении результатов дополнительной коррекции терапии не потребовалось. Партнеру рекомендована консультация уролога.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Т., 30 лет, обратилась с жалобами на боли при половом контакте, жжение, желтоватые пенящиеся выделения из половых путей с неприятным запахом, дискомфорт при мочеиспускании, покраснение слизистой половых органов, некоторый отек.

Из анамнеза: около 7 дней назад – смена полового партнера. Вышеописанные жалобы появились 5 дней назад, когда сначала появились боли при половом контакте и мочеиспускании, через сутки появились и усугубились вышеописанные жалобы. Пациентка обратилась в ЛПУ по месту жительства, установлен диагноз «трихомоноз», назначено лечение согласно клиническим рекомендациям. Пациентка обратилась в нашу клинику, т.к. не могла соблюдать в точности назначенное лечение – свечи во влагалище ввести не удавалось, несмотря на соблюдение инструкции, из-за болей и усугубления жжения до «нестерпимого», появление местно чувства жара при использовании вагинальных свечей.

Учитывая данные анамнеза, предоставленных анализов, решено скорректировать терапию, заменив назначенные ранее свечи на Нео-Пенотран Форте Л. Входящий в состав свечей лидокаин обеспечил возможность проведения адекватного лечения, т.к. быстрое действие облегчало вышеописанную симптоматику.

Назначения: Нео-Пенотран Форте Л – 1 вагинальная свеча 1 раз в день, в течение 7 сут.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациентка М., 38 лет, обратилась с жалобами на обильные выделения из половых путей, вплоть до «сильного намокания нижнего белья», с неприятным запахом, зуд, дискомфорт во влагалище.

Из анамнеза: вышеописанные жалобы появились 4 дня назад, когда после отсутствия в течение месяца, половые контакты возобновились. Половой партнер один,

в течение 12 лет, в браке. От беременности предохраняется прерванным половым контактом. Из-за наличия неприятного запаха пациентка увеличила гигиенические процедуры, от чего становилось «еще хуже».

При осмотре: слизистая вульвы, влагалища, шейки матки гиперемированы. Выделения из половых путей обильные, гомогенные желто-сероватого цвета. Проведено бактериоскопическое, бактериологическое, ПЦР-исследования, рН-метрия выделений из влагалища. В гинекологическом мазке с окраской по Граму обнаружена смешанная микрофлора с преобладанием дрожжеподобных грибов во влагалище и цервикальном канале. В день обращения поставлен предварительный диагноз «вагинит смешанной этиологии».

Назначения: Нео-Пенотран Форте Л – 1 вагинальная свеча на ночь, в течение 7 сут.

На фоне лечения к 3-м сут. исчезли практически все вышеописанные жалобы. Контроль через 14 дней после окончания терапии подтвердил полное излечение. Партнер консультирован урологом, назначено адекватное лечение по результатам обследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, Нео-Пенотран Форте Л обеспечивает быстрое купирование манифестных проявлений вульвовагинитов, нередко проявляющихся в виде жжений, зуда, отечности, гиперемии преддверия влагалища и тканей промежности, позволяет достигать максимальной комплаентности во время лечения и добиваться не только клинического, но и надежного микробиологического эффекта. Не зря в клинических рекомендациях Международного общества по изучению влагалищных заболеваний (ISSVD) 2023 г. азолы являются первой линией лечения БВ и ВВК соответственно. Преимущество международных клинических рекомендаций по эффективному использованию современных азолов для топического лечения манифестных влагалищных белей отслеживается и в действующих российских клинических рекомендациях: РОДВК «Бактериальный вагиноз» 2022 г., утвержденных МЗ РФ, а также в новом отечественном клиническом протоколе научной ассоциации MAPC 2024 г. «Синдром патологических выделений из половых путей женщины».



Поступила / Received 17.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2024

Принята в печать / Accepted 18.08.2024

Список литературы / References

- 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>.
- van Schalkwyk J, Yudin MH. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(3):266–274. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30316-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30316-9).
- Прилепская ВН, Кира ЕФ, Аполихина ИА, Байрамова ГР, Гомберг МА, Минкин ГН и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин.* М.; 2019. 57 с. Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/19.pdf>.
- Довлетханова ЭР. Современные направления терапии генитальных инфекций и бактериального вагиноза. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2015;(3):48–51. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/e13/gyn_03_2015.pdf.
- Dovletkhanova ER. Modern Therapeutic Approaches in Treatment of Genital Infections and Bacterial Vaginosis. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2015;(3):48–51. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/e13/gyn_03_2015.pdf.
- Минаев НН, Провоторова ТВ. Отдаленные результаты применения препарата нео-пенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом *Молодой ученый.* 2015;86(6):283–287. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/86/>.

- Minaev NN, Provotorova TV. Long-term results of the use of the drug neo-penotran forte for the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Young Scientist*. 2015;86(6):283–287. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/86/>.
6. Тихомиров АЛ, Сарсания СИ. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций. *Гинекология*. 2004;6(6):289–292. https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2004/gn2004_6_6/kompleksnoe-lechenie-smeshannykh-genitalnykh-infektsiy/. Tikhomirov AL, Sarsania SI. Complex treatment of mixed genital infections. *ynecology*. 2004;6(6):289–292. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2004/gn2004_6_6/kompleksnoe-lechenie-smeshannykh-genitalnykh-infektsiy/.
 7. Nenoff P, Koch D, Krüger C, Drechsel C, Mayser P. New insights on the antibacterial efficacy of miconazole in vitro. *Mycoses*. 2017;60(8):552–557. <https://doi.org/10.1111/myc.12620>.
 8. Regidor PA, Ozyurt E, Toykuliyeva MB, Danilyans IL, Baktir G, Zeylan S, Lale L. Treatment and prevention of trichomoniasis, bacterial vaginosis and candidiasis with a new 7-day regime containing metronidazole and miconazole in a single vaginal pessary. *IJMDAT*. 2018;1(1):e118. Available at: <https://www.ijmdat.com/wp-content/uploads/sites/3/2018/06/e118-Treatment-and-prevention-of-trichomoniasis-bacterial-vaginosis-and-candidiasis-with-a-new-7-day-regime-containing-metronidazole-and-miconazole-in-a-single-vaginal-pessary.pdf/>.
 9. Aguni T, Akins RA, Sobel JD. High-Dose Vaginal Maintenance Metronidazole for Recurrent Bacterial Vaginosis: A Pilot Study. *Sex Transm Dis*. 2014;41(5):290–291. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000123>.
 10. McMillan A, Dell M, Zellar MP, Cribby S, Martz S, Hong E et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;86(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.03.016>.
 11. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds.). *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis*. Lisbon: Admedic; 2023.
 12. De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, Acar J, Vanechoutte M. In vitro activity of secnidazole against *Atopobium vaginae*, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):470–472. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02852.x>.
 13. Nenoff P, Koch D, Krüger C, Drechsel C, Mayser P. New insights on the antibacterial efficacy of miconazole in vitro. *Mycoses*. 2017;60(8):552–557. <https://doi.org/10.1111/myc.12620>.
 14. Neut C, Verrière F, Nelis HJ, Coenye T. Topical treatment of infectious vaginitis: Effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal lactobacillus strains. *Open J Obstet Gynecol*. 2015;5(03):173–180. Available at: https://file.scirp.org/pdf/OJOG_2015032515055111.pdf.
 15. Agnew KJ, Hillier SL. The effect of treatment regimens for vaginitis and cervicitis on vaginal colonization by lactobacilli. *Sex Transm Dis*. 1995;22(5):269–273. <https://doi.org/10.1097/00007435-199509000-00001>.
 16. Štšepetova J, Taelma H, Smidt I, Hütt P, Lapp E, Aotäht E, Mändar R. Assessment of phenotypic and genotypic antibiotic susceptibility of vaginal *Lactobacillus* spp. *J Appl Microbiol*. 2017;123(2):524–534. <https://doi.org/10.1111/jam.13497>.
 17. Morton O. Neotran® – A New Double-Active Pessary for the Treatment of Vaginitis. *J Int Med Res*. 1993;21(1):36–46. <https://doi.org/10.1177/030006059302100104>.
 18. Fothergill AW. Miconazole: a historical perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4(2):171–175. <https://doi.org/10.1586/14787210.4.2.171>.
 19. Kobayashi D, Kondo K, Uehara N, Otokozawa S, Tsuji N, Yagihashi A, Watanabe N. Endogenous reactive oxygen species is an important mediator of miconazole antifungal effect. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(10):3113–3117. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.10.3113-3117.2002>.
 20. Francois IE, Cammue B, Borgers M, Ausma J, Gerrit D. Azoles: mode of antifungal action and resistance development. Effect of miconazole on endogenous reactive oxygen species production in *Candida albicans*. *Anti Infect Agents Med Chem*. 2006;5(1):3–13. <https://doi.org/10.2174/187152106774755554>.
 21. De Nollin S, Borgers M. An ultrastructural and cytochemical study of *Candida albicans* after in vitro treatment with imidazoles. *Mykosen*. 1976;19(9):317–328. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1976.tb01469.x>.
 22. Ramage G, Saville SP, Wickes BL, López-Ribot JL. Inhibition of *Candida albicans* Biofilm Formation by Farnesol, a Quorum-Sensing Molecule. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68(11):5459–5463. <https://doi.org/10.1128/AEM.68.11.5459-5463.2002>.
 23. Van Cutsem JM, Thienpont D. Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy*. 1972;17(6):392–404. <https://doi.org/10.1159/000220875>.
 24. Weese JS, Walker M, Lowe T. In vitro miconazole susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus aureus*. *Vet Dermatol*. 2012;23(5):400–402. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01068.x>.
 25. Кедрова АГ. Рациональная фармакотерапия основных заболеваний влагалища. *Гинекология*. 2014;16(1):123. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2014/gn2014_16_1/ratsionalnaya-farmakoterapiya-osnovnykh-zabolevaniy-vlagalishcha/. Кедрова АГ. Рациональная фармакотерапия основных заболеваний влагалища. *Gynecology*. 2014;16(1):123. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2014/gn2014_16_1/ratsionalnaya-farmakoterapiya-osnovnykh-zabolevaniy-vlagalishcha/.
 26. Межевитинова ЕА. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия (опыт применения). *Гинекология*. 2014;16(5):4347. https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2014/gn2014_16_5/genitalnye-infektsii-i-lokalnye-preparaty-kompleksnogo-deystviya-opyt-primeneniya/. Межевитинова ЕА. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия (опыт применения). *Gynecology*. 2014;16(5):4347. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/ginekologiya/gn2014/gn2014_16_5/genitalnye-infektsii-i-lokalnye-preparaty-kompleksnogo-deystviya-opyt-primeneniya/.
 27. Громова ОА, Баранов ИИ, Тапильская НИ, Савичева АМ, Прилепская ВН, Межевитинова ЕА и др. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/ миконазол. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(1):90–102. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-90-102>. Громова ОА, Баранов ИИ, Тапильская НИ, Савичева АМ, Прилепская ВН, Межевитинова ЕА, et al. Clinical studies of metronidazole/miconazole-containing drugs. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(1):90–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-90-102>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.Л. Тихомиров

Написание текста – С.И. Сарсания, Н.Л. Давыденко

Сбор и обработка материала – С.И. Сарсания

Обзор литературы – С.И. Сарсания

Сбор и обработка материала – Н.Л. Давыденко

Анализ материала – А.Л. Тихомиров

Редактирование – А.Л. Тихомиров

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Л. Тихомиров

Contribution of authors:

Study concept and design – Aleksander L. Tikhomirov

Text development – Svetlana I. Sarsania, Natalia L. Davydenko

Collection and processing of material – Svetlana I. Sarsania

Literature review – Svetlana I. Sarsania

Collection and processing of material – Natalia L. Davydenko

Material analysis – Aleksander L. Tikhomirov

Editing – Aleksander L. Tikhomirov

Approval of the final version of the article – Aleksander L. Tikhomirov

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:

Тихомиров Александр Леонидович, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины лечебного факультета, Российский университет медицины (РосУниМед); 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; tikhomiroval@yandex.ru

Сарсания Светлана Иноровна, врач – акушер-гинеколог, Клиника «Этерна»; 125124, Россия, Москва, 3-я улица Ямского Поля, д. 18; svisa@yandex.ru

Давыденко Наталья Леонидовна, врач – акушер-гинеколог, заведующая отделением гинекологии, Клиническая больница «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко»; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Information about the authors:

Aleksander L. Tikhomirov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; tikhomiroval@yandex.ru

Svetlana I. Sarsania, Obstetrician-Gynecologist, Clinic "Eterna"; 18, 3rd street of the Yamsky Field, Moscow, 125124, Russia; svisa@yandex.ru

Natalia L. Davydenko, Obstetrician-Gynecologist, Clinical Hospital "RZHD-Medicine" named after N.A. Semashko"; 84, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia

Железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний – что известно?

А.В. Соловьева^{1✉}, av_soloveva@mail.ru, М.А. Спицына^{1,2}, П.И. Магомедова², Е.Ю. Алейникова¹, К.А. Гуленкова¹, Л.А. Чегус³

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

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108815, Россия, Москва, ул. Сосенский стан, д. 8

³ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

Резюме

Анемия является самым распространенным заболеванием в мире и затрагивает около 30–40% людей. Наиболее часто от анемии страдают дети, подростки и женщины. Основные причины, приводящие к истинному дефициту железа (ДЖ и ЖДА), – это недостаточное потребление железа, повышенная потеря железа (хроническое кровотечение), повышенная потребность в железе и нарушение всасывания железа (болезни ЖКТ). Хронические заболевания, воспалительные состояния, аутоиммунные болезни, ожирение вызывают увеличение синтеза в печени гепсидина и блокируют поступление железа в кровоток, приводя к функциональному дефициту железа. Анемия хронических заболеваний (АХЗ), или анемия хронического воспаления (вторая по распространенности анемия), связана с тем, что железо в организме присутствует, но поглощение железа на различных участках ограничено. Еще недавно считалось, что лечение добавками железа при отсутствии железодефицита не приносит пользы больным АХЗ. Неоднократно высказывалось мнение о вреде терапии препаратами железа, т. к. железо необходимо для роста некоторых патогенных микроорганизмов и опухолевых клеток. Однако реальная клиническая значимость этих в основном теоретических положений неизвестна. Поэтому назначение препаратов железа при анемии обоснованно и логично. Наиболее часто назначается перорально сульфат железа (двухвалентное железо) из-за его низкой стоимости, высокой биодоступности и эффективности. Препарат Тардиферон, содержащий железа сульфат 247,25 мг (в пересчете на железо (II) 80,00 мг), широко применяется у пациентов с ЖДА и ДЖ, т. к. двухвалентное железо имеет высокую способность путем «пассивного» транспорта преодолевать кишечный барьер и быстро создавать высокие концентрации в крови, восстанавливая уровень гемоглобина и запасов железа в организме. Препарат Тардиферон имеет относительно невысокую дозу железа – 80 мг с технологией замедленного высвобождения, позволяющую избежать раздражающего воздействия на кишечник, способствующую хорошей переносимости. Ряд исследований подтвердил высокий профиль безопасности – пациенты не отказывались от приема препарата в связи с побочными эффектами. Своевременное обследование и выявление пациенток с анемией позволяют назначить эффективную коррекцию. Препарат Тардиферон способствует быстрому восстановлению гемоглобина и запасов железа в организме и имеет хорошую переносимость.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия хронических болезней, сульфат железа, Тардиферон

Для цитирования: Соловьева АВ, Спицына МА, Магомедова ПИ, Алейникова ЕЮ, Гуленкова КА, Чегус ЛА. Железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний – что известно? *Медицинский совет.* 2024;18(17):47–51. <https://doi.org/10.21518/ms2024-448>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease – what is known?

Alina V. Solovyeva^{1✉}, av_soloveva@mail.ru, Maria A. Spitsyna^{1,2}, Patimat I. Magomedova², Ekaterina Yu. Aleynikova¹, Kristina A. Gulenkova¹, Larisa A. Chegus³

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

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosensky Stan St., Moscow, 108815, Russia

³ Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

Anemia is the most common disease in the world, affecting about 30–40% of people. Children, adolescents, and women are most often affected by anemia. The main causes of true iron deficiency (ID and IDA) are insufficient iron intake, increased iron loss (chronic bleeding), increased iron requirement, and impaired iron absorption (gastrointestinal diseases). Chronic diseases, inflammatory conditions, autoimmune diseases, obesity cause an increase in the synthesis of hepcidin in the liver and block the entry of iron into the bloodstream, leading to functional iron deficiency. Anemia of chronic diseases (ACD) or anemia of chronic inflammation (the second most common anemia) is associated with the fact that iron is present in the body, but the absorption of iron in various areas is limited. Until recently, it was believed that treatment with iron supplements in the absence of iron deficiency does not bring benefit to patients with ACD. The opinion has been repeatedly expressed about the harm of iron therapy, since iron is necessary for the growth of some pathogenic microorganisms and tumor cells. However, the real clinical significance of these mainly theoretical provisions is unknown. Therefore, the prescription of iron preparations for anemia is justified and logical. Ferrous sulfate (ferrous iron) is most often prescribed orally due to its low cost, high bioavailability and effectiveness. The drug Tardiferon, containing iron sulphate 247.25 mg (in terms of iron (II) 80.00 mg), is widely used in patients with IDA and ID, since divalent iron has a high ability to overcome the intestinal barrier

by “passive” transport and quickly create high concentrations in the blood, restoring the level of hemoglobin and iron stores in the body. The drug Tardiferon has a relatively low dose of iron – 80 mg with slow-release technology to avoid irritating effects on the intestine, contributing to good tolerability. A number of studies confirmed a high safety profile – patients did not refuse to take the drug due to side effects. Timely examination and identification of patients with anemia allows you to prescribe an effective correction. The drug Tardiferon promotes rapid restoration of hemoglobin and iron stores in the body and has good tolerability.

Keywords: iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, ferrous sulfate, Tardiferon

For citation: Solovyeva AV, Spitsyna MA, Magomedova PI, Aleinikova EYu, Gulenkova KA, Chegus LA. Iron deficiency anemia and anemia of chronic disease – what is known? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(17):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-448>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Анемия признана самым частым заболеванием, т.к. затрагивает более чем 2 млрд человек, и чаще всего она определяется у женщин, подростков и детей¹. В последние годы анемия приобрела характер пандемии, которая затрагивает не только развивающиеся страны, но и развитые. Мнение о том, что дефицит железа (ДЖ) широко распространен в странах с низким и средним уровнем дохода, не подтвердилось. Крупное когортное исследование в Великобритании показало, что 46% женщин имели анемию в различные сроки беременности [1].

В 2012 г. на 65-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения было отмечено, что за 2 предшествующих десятилетия добиться существенных улучшений в этой области не удалось. Была поставлена глобальная задача сократить распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) у небеременных женщин в возрасте 15–49 лет на 50% к 2025 г. (по сравнению с показателем за 1993–2005 гг.)². Однако заметной позитивной динамики не отмечено в течение последних 15 лет. Около трети женщин репродуктивного возраста имеют ЖДА. Данные когортного исследования по содержанию ферритина сыворотки крови показали, что у 66% женщин, проживающих в Москве, он был ниже 40 мкг/л [2]. По данным Минздрава РФ, с 2010 по 2022 г. анемия осложняла 32,7–36% беременностей в нашей стране³, а в 24 регионах – более чем у 40% рожениц [3, 4].

АНЕМИЯ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Анемия определяется как состояние, при котором в крови снижено количество эритроцитов, или эритроциты имеют меньшее, чем обычно, количество гемоглобина. ДЖ является наиболее значимой и распространенной причиной анемии во всем мире. ДЖ определяется как состояние с истощением запасов железа, характеризующееся признаками нарушения снабжения тканей железом, включая эритроциты. ДЖ может проявляться как при анемии, так и без нее. Некоторые функциональные изменения могут быть очевидны при отсутствии анемии, но большинство дефицитов проявляются при развитии анемии. ЖДА является тяжелым состоянием,

характеризующимся низким уровнем железа и наличием микроцитарных гипохромных эритроцитов [5].

Этиологию ДЖ и ЖДА можно классифицировать следующим образом:

1) *Недостаточное потребление железа.* Недостаточность потребления железа чаще встречается у детей в период роста, у младенцев, которых рано отлучают от груди и переводят на продукты с низким содержанием железа, при вегетарианской диете [6–9] или при отсутствии потребления красного мяса.

2) *Повышенная потеря железа (хроническое кровотечение).* Обычно встречается у подростков и женщин репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями, вызванными как функциональными нарушениями, так и органическими (миома, полип эндометрия и др.) [9]. Также причинами могут служить хронические состояния, сопровождающиеся кровотечением из ЖКТ, такими как эрозивный гастрит, полипы кишечника, язвенная болезнь, дивертикулит, доброкачественные опухоли, рак кишечника, воспалительные заболевания кишечника, геморрой и др. [10].

3) *Повышенная потребность в железе.* Основными причинами повышенной потребности в железе являются беременность (второй и третий триместр) [11], грудное вскармливание и скачки роста в подростковом возрасте¹.

4) *Нарушение всасывания железа.* Нарушение всасывания железа может быть вызвано расстройствами пищеварения, целиакией, угнетением секреции соляной кислоты (применение ингибиторов протонной помпы); инфекцией *Helicobacter pylori*, атрофическим гастритом и т.д. [12].

ЖДА является хроническим заболеванием, часто протекает бессимптомно, поэтому ее трудно диагностировать. Низкая перфузия тканей организма кислородом и сниженная активность железосодержащих ферментов могут привести к слабости, утомляемости, плохой концентрации и неспецифическим симптомам, таким как низкая работоспособность [13]. Наиболее важный аспект – это выявление и лечение анемии у беременных женщин, т.к. помимо женщины страдает плод. Известно, что как ДЖ, так и ЖДА влияют на когнитивные способности и задерживают умственное и моторное развитие ребенка. Эти нарушения развития психики также могут быть выявлены у ребенка, когда у женщины во время беременности были ДЖ или ЖДА. На основе серии обсервационных исследований сформулированы 2 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

¹ World Health Organization. Nutrition. Micronutrient deficiency. (Electronic resource.) Available at: <https://www.who.int/nutrition/topics/ida/ru/>.

² The Sixty fifth World Health Assembly was held at the Palais des Nations, Geneva, from 21 to 26 May 2012. Available at: <https://www.ungeneva.org/ru/about/director-general/kassym-jomart-tokayev/activities/2012/05/sixty-fifth-world-health-assembly>.

³ Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>.

(например, ветвлений дендритов и синаптических отростков), которые сохраняются, несмотря на более позднее восстановление запасов железа [14]. Не леченная ЖДА во время беременности может увеличить риск преждевременных родов, низкого веса новорожденного и других осложнений [15].

Вторая по распространенности – это анемия хронических заболеваний (АХЗ), называемая также анемией хронического воспаления. АХЗ развивается в тех ситуациях, когда основное заболевание вызывает активный иммунный или воспалительный ответ, что приводит к уменьшению поглощения железа на различных участках [16]. Исследователи приводят различную частоту этого осложнения – от 30 до 90% [5]. Также частота АХЗ увеличивается с возрастом, затрагивая более 2/3 пожилых женщин и мужчин [16].

Дефицит железа может быть связан с хроническими заболеваниями, воспалительными состояниями или ожирением в результате увеличения концентрации гепсидина в крови [17]. Учитывая растущую распространенность ожирения во всем мире, врачи должны быть внимательны к потенциальному дефициту железа у женщин с высоким индексом массы тела [18]. Воспаление и ожирение увеличивают синтез гепсидина в печени, что приводит к снижению всасывания железа в кишечнике и ингибированию высвобождения железа из макрофагов [19]. Это приводит к так называемому функциональному дефициту железа, при котором в организме сохраняется достаточное количество железа, но недостаточное количество железа мобилизуется туда, где оно необходимо [19].

Преобладающей формой гепсидина у людей является гепсидин-25, вырабатываемый в печени в ответ на уровень железа, воспалительную реакцию и необходимость в эритропоэзе [20]. Воспаление вызывает повышение концентрации гепсидина, ингибируя высвобождение железа из макрофагов, энтероцитов и гепатоцитов. Наоборот, при дефиците железа, когда уровень железа снижается, синтез гепсидина ингибируется [20]. Определение уровня гепсидина в крови предполагается полезным диагностическим инструментом для оценки статуса железа и реакции на пероральное железо [21], однако в рутинной практике это недоступный анализ. Поэтому основой диагностики является наличие у пациента длительно текущего хронического заболевания: опухолевого, инфекционно-воспалительного или аутоиммунного. Если это заболевание отсутствует, диагноз АХЗ маловероятен.

ЖДА и АХЗ являются распространенными причинами анемии со схожими клиническими и лабораторными признаками. Еще недавно считалось, что лечение только железом при отсутствии железодефицита не приносит пользы больным АХЗ. Неоднократно высказывалось мнение о вреде терапии препаратами железа, т.к. было установлено, что железо необходимо для роста некоторых патогенных микроорганизмов и опухолевых клеток. Было также подтверждено тормозящее влияние железа на иммунную систему посредством подавления ИФН- γ опосредованных путей [22]. Кроме того, было высказано предположение, что железо способствует образованию гидроксильных радикалов, вызывающих деструкцию тканей и эндотелия, в частности энтероцитов [23, 24]. Однако реальная клиническая значимость этих в основном теоретических положений неизвестна. Неизвестно, о каком количестве железа в какой клинической ситуации можно говорить

в свете его влияния на опухолевый рост и инфекцию, а также на образование клинически значимого уровня гидроксильных радикалов [25]. Поэтому назначение препаратов железа при выявлении ЖДА и ДЖ обоснованно и логично.

Наиболее часто назначается перорально сульфат железа (двухвалентное железо) из-за его низкой стоимости, высокой биодоступности и эффективности [26]. Препарат Тардиферон® содержит железа сульфат 247,25 мг (в пересчете на железо (II) 80,00 мг), широко применяется у женщин различного возраста, т.к. двухвалентное железо имеет высокую способность путем «пассивного» транспорта преодолевать кишечный барьер и быстро создавать высокие концентрации в крови. Наше исследование 2023 г., в которое были включены женщины с бесплодием перед программой ВРТ с ферритином сыворотки крови менее 15 мкмоль/л и низким содержанием сывороточного железа, показало, что в течение 3 мес. применения препарата Тардиферон® было достигнуто статистически значимое повышение уровня ферритина – уровень возрос в 4,6 раза от исходного, и сывороточного железа – уровень возрос в 2,6 раза от исходного ($p < 0,05$) [27]. Схожие результаты были получены у больных с ЖДА и ДЖ: на фоне приема препарата Тардиферон® была зарегистрирована нормализация показателей гемограммы уже к концу 1-го мес. терапии [28]. Эффективность и хорошая переносимость препарата Тардиферон® для лечения анемии у женщин различных возрастных групп на этапе прегравидарной подготовки и у беременных продемонстрированы в ряде исследований [29].

Однако важным клиническим ограничением пероральной терапии железом является то, что она часто вызывает значительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как запор, боль в животе, тошнота и вздутие живота [26, 30].

Препарат Тардиферон® имеет относительно невысокую дозу железа – 80 мг с технологией замедленного высвобождения, позволяющую избежать раздражающего воздействия на кишечник, способствующую хорошей переносимости. Ряд исследований подтвердил высокий профиль безопасности: пациенты не отказывались от приема препарата в связи с побочными эффектами [25]. Технология замедленного высвобождения препарата Тардиферон® позволяет избежать раздражающего воздействия на кишечник, способствует хорошей переносимости.

ВЫВОДЫ

Ввиду широкой распространенности анемий назначение препаратов железа обоснованно и эффективно. Препарат Тардиферон® содержит железа сульфат 247,25 мг (в пересчете на железо (II) 80,00 мг), имеет высокую способность путем «пассивного» транспорта преодолевать кишечный барьер и быстро создавать высокие концентрации в крови, восстанавливая уровень гемоглобина и депо железа в организме. Большинство исследователей указывают на хорошую переносимость препарата и комплаентность.



Поступила / Received 13.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2024
Принята в печать / Accepted 19.09.2024

Список литературы / References

- Nair M, Churchill D, Robinson S, Nelson-Piercy C, Stanworth SJ, Knight M. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol*. 2017;179(5):829–837. <https://doi.org/10.1111/bjh.14961>.
- Стуклов НИ, Ковальчук МС, Гуркина АА, Вареха НВ. Программа «Ферритин 2023» по изучению популяционных показателей ферритина сыворотки у женщин в Московской агломерации (2023–2024 гг.). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(3):94–101. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-3-94-101>.
- Stuklov NI, Kovalchuk MS, Gurkina AA, Varekha NV. The “Ferritin 2023” program to study population indicators of serum ferritin in women in the Moscow agglomeration (2023–2024). *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2024;12(3):94–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-3-94-101>.
- Радзинский ВЕ, Соловьева АВ, Стуров ВГ, Апресян СВ, Стуклов, Иванов АВ, Симоновская ХЮ. *Анемии и репродуктивное здоровье*. М.: Медиабюро Статус презенс; 2024. 200 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ekwams>.
- Александрова ГА, Ахметьянова РР, Голубев НА, Кириллова ГН, Огрызко ЕВ, Оськов ЮИ и др. *Здравоохранение в России 2023*. М.; 2023. 179 с. Режим доступа: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefndmkaj/https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf).
- Samaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1832–1843. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401038>.
- Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron Status of Vegetarian Adults: A Review of Literature. *Am J Lifestyle Med*. 2016;12(6):486–498. <https://doi.org/10.1177/1559827616682933>.
- Pasricha SR, Tye Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397(10270):233–248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0).
- Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:55–67. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007>.
- 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 Gynecol Obstet*. 2018;143(3):393–408. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12666>.
- Tomasevića R, Gluvić Z, Mijač D, Sokić-Milutinović A, Lukić S, Milosavljević T. Anemia as a Problem: GEH Approach. *Dig Dis*. 2022;40(2):133–141. <https://doi.org/10.1159/000516480>.
- Fisher A, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1567S–74S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.155812>.
- Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients*. 2021;13(10):3437. <https://doi.org/10.3390/nu13103437>.
- Warner MJ, Kamran MT. *Iron Deficiency Anemia*. StatPearls. 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846348/>.
- Georgieff MK. Iron Deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):516–524. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.006>.
- Azizah FK, Dewi YLR, Murti B. The Effect of Maternal Anemia on Low Birth Weight: A Systematic Review And Meta Analysis. *J Matern Child Health*. 2022;07(01):34–43. <https://doi.org/10.26911/thejmch.2022.07.01.04>.
- Krishnapillai A, Omar MA, Ariaratnam S, Awaluddin S, Sooryanarayana R, Kiau HB et al. The Prevalence of Anemia and Its Associated Factors among Older Persons: Findings from the National Health and Morbidity Survey (NHMS) 2015. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(9):4983. <https://doi.org/10.3390/ijerph19094983>.
- Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397(10270):233–248. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32594-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32594-0).
- Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:55–67. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.007>.
- Kowdley KV, Gochanour EM, Sundaram V, Shah RA, Handa P. Hepcidin Signaling in Health and Disease: Ironing Out the Details. *Hepato Comm*. 2021;5(5):723–735. <https://doi.org/10.1002/hep4.1717>.
- Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med*. 2023;74:261–277. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032816>.
- Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016;127(23):2809–2813. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-639112>.
- Gonciarz RL, Renslo AR. Emerging role of ferrous iron in bacterial growth and host–pathogen interaction: New tools for chemical (micro)biology and antibacterial therapy. *Curr Opin Chem Biol*. 2021;61:170–178. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2021.01.015>.
- Rajendran S, Bobby Z, Habeebullah S, Jacob SE. Differences in the Response to Iron Supplementation on Oxidative Stress, Inflammation, and Hematological Parameters in Nonanemic and Anemic Pregnant Women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;35(3):465–471. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1722996>.
- Ding H, Yu X, Chen L, Han J, Zhao Y, Feng J. Tolerable Upper Intake Level of Iron Damages the Intestine and Alters the Intestinal Flora in Weaned Piglets. *Metalomics*. 2020;12(9):1356–1369. <https://doi.org/10.1039/d0mt00096e>.
- Сахин ВТ, Маджанова ЕР, Крюков ЕВ, Казаков СП, Рукавицын ОА. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология*. 2018;13(1):45–53. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53>.
- Sakhin VT, Madzhanova EP, Kryukov EV, Kazakov SP, Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: features of pathogenesis and possibilities of therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology*. 2018;13(1):45–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53>.
- Grzywacz A, Lubas A, Fiedor M, Niemczyk S. Safety and Efficacy of Intravenous Administration of Iron Preparations. *Acta Pol Pharm*. 2017;74(1):13–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29474757/>.
- Соловьева АВ, Ермоленко КС, Кулумбегова ЛТ, Алейникова ЕЮ, Чегус ЛА. Восполнение дефицита железа у женщин перед применением вспомогательных репродуктивных технологий. *Медицинский совет*. 2023;17(15):53–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-324>.
- Solovyeva AV, Ermolenko KS, Kulumbegova LT, Aleynikova EY, Chegus LA. Replenishment of iron deficiency in women before the use of assisted reproductive technologies. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):53–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-324>.
- Дроздов ВН, Ших ЕВ, Астаповский АА, Цветков ДН. Опыт применения препарата с пролонгированным высвобождением железа у пациентов с дефицитом железа. *Медицинский совет*. 2023;17(6):135–143. <https://doi.org/10.21518/ms2023-105>.
- Drozov VN, Shikh E, Astapovskii AA, Tsvetkov DN. Experience with the prolonged release of iron in iron deficiency patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(6):135–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-105>.
- Доброхотова ЮЭ, Маркова ЭА. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармако-экономический сравнительный анализ). *ПМЖ. Мать и дитя*. 2018;2(1):29–33. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Korrekcija_ghelezodeficitnoj_anemii_upacientok_sakusherskoginekologicheskoy_patologiiy_farmakoekonomicheskij_sravnitelnyy_analiz/.
- Dobrohotova YuE, Markova EA. Correction of iron deficiency anemia in patients with obstetric and gynecological pathology (pharmacoeconomic comparative analysis). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;2(1):29–33. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Korrekcija_ghelezodeficitnoj_anemii_upacientok_sakusherskoginekologicheskoy_patologiiy_farmakoekonomicheskij_sravnitelnyy_analiz/.
- Low MSY, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM, Pasricha S-R. Daily Iron Supplementation for Improving Anaemia, Iron Status and Health in Menstruating Women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD009747. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009747.pub2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева

Написание текста – А.В. Соловьева, М.А. Спицына, П.И. Магомедова, Е.Ю. Алейникова, К.А. Гуленкова, Л.А. Чегус

Обзор литературы – А.В. Соловьева, М.А. Спицына, П.И. Магомедова, Е.Ю. Алейникова, К.А. Гуленкова, Л.А. Чегус

Анализ материала – А.В. Соловьева, М.А. Спицына, П.И. Магомедова, Е.Ю. Алейникова, К.А. Гуленкова, Л.А. Чегус

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina V. Solovyeva

Text writing – Alina V. Solovyeva, Maria A. Spitsyna, Patimat I. Magomedova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Kristina A. Gulenkova, Larisa A. Chegus

Literature review – Alina V. Solovyeva, Maria A. Spitsyna, Patimat I. Magomedova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Kristina A. Gulenkova, Larisa A. Chegus

Analysis of the material – Alina V. Solovyeva, Maria A. Spitsyna, Patimat I. Magomedova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Kristina A. Gulenkova, Larisa A. Chegus

Информация об авторах:

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., доцент 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

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; врач – акушер-гинеколог, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108815, Россия, Москва, ул. Сосенский стан, д. 8; <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>; lotyрева31@gmail.com

Магомедова Патимат Исяевна, врач – акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 108815, Россия, Москва, ул. Сосенский стан, д. 8; <https://orcid.org/0009-0004-4719-5252>; pati.1998@list.ru

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

Гуленкова Кристина Артуровна, клинический ординатор 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/0000-0003-1362-2979>; oneil98@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

Information about authors:

Alina V. Solovyeva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course in Perinatology, 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

Maria A. Spitsyna, Postgraduate Student, 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; Obstetrician-Gynecologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosensky Stan St., Moscow, 108815, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-3745-0042>; lotyрева31@gmail.com

Patimat I. Magomedova, Obstetrician-Gynecologist, Department of Assisted Reproductive Technologies, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosensky Stan St., Moscow, 108815, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-4719-5252>; pati.1998@list.ru

Ekaterina Yu. Aleynikova, Postgraduate Student, 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

Kristina A. Gulenkova, Clinical Resident 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/0000-0003-1362-2979>; oneil98@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

Поддержка лютеиновой фазы в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки у пациенток с избыточной массой тела и ожирением

Н.П. Макарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

Е.Е. Краевая^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@oparina4.ru

А.П. Калинин², <https://orcid.org/0009-0007-4828-8962>, zoaza@gmail.ru

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Уровень прогестерона является критически значимым фактором для имплантации эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в т. ч. в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки. У пациенток с избыточной массой тела/ожирением чаще отмечаются более низкие концентрации прогестерона в крови в лютеиновой фазе при проведении циклов ВРТ, что требует индивидуального подхода к планированию лютеиновой поддержки у данной категории пациенток.

Цель. Сравнить клиничко-лабораторные показатели, частоту наступления беременности и выкидышей до 12 нед. беременности у пациенток с избыточной массой тела/ожирением, которым проводилась программа переноса размороженных эмбрионов в полость матки, в зависимости от типа и пути введения гестагенов.

Материалы и методы. В исследовании были включены 76 пациенток с избыточной массой тела или ожирением. Всем пациенткам проводилось лечение бесплодия с помощью программы переноса размороженного эмбриона в полость матки; поддержка лютеиновой фазы осуществлялась либо с применением микронизированного прогестерона, идентичного натуральному, – препарата Утрожестан в суточной дозе 800 мг интравагинально (40 пациенток), либо назначалась комбинированная терапия – вагинальный гель с прогестероном 90 мг в сочетании с синтетическим прогестином дидрогестероном в суточной дозе 30 мг, принимаемым перорально (36 пациенток).

Результаты. Частота наступления беременностей и выкидышей в I триместре были сопоставимы в обеих группах и не зависели от различий лютеиновой поддержки.

Выводы. Формирование лютеиновой фазы цикла у пациенток с избыточной массой тела/ожирением одинаково эффективно с применением различных форм гестагенов. Применение микронизированного прогестерона может быть более предпочтительным у пациенток с избыточной массой тела/ожирением с точки зрения возможности мониторинга уровня прогестерона в крови, более благоприятного метаболического профиля при вагинальном применении и возможности перехода на пероральный прием препарата в случае развития нежелательных местных явлений.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, лютеиновая поддержка, избыточная масса тела, ожирение, микронизированный прогестерон, Утрожестан

Для цитирования: Макарова НП, Краевая ЕЕ, Калинин АП. Поддержка лютеиновой фазы в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. *Медицинский совет.* 2024;18(17):52–57. <https://doi.org/10.21518/ms2024-442>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Support of the luteal phase in programs for transferring thawed embryos into the uterine cavity in patients with overweight and obesity

Natalya P. Makarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

Elizaveta E. Kraevaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@oparina4.ru

Andrey P. Kalinin², <https://orcid.org/0009-0007-4828-8962>, zoaza@gmail.ru

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Progesterone levels are a critical factor for embryo implantation in in vitro fertilization (IVF) programs, including thawed embryo transfer programs. Overweight/obese patients often have lower blood progesterone concentrations in the luteal phase during IVF cycles, which requires an individual approach to planning luteal support in this category of patients.

Aim. To compare the pregnancy rate and miscarriage rates up to 12 weeks of pregnancy in overweight/obese patients who underwent a program of transfer of thawed embryos into the uterine cavity, depending on the type and route of administration of gestagens.

Materials and methods. The study included 76 overweight or obese patients. All patients were treated for infertility using a program for transferring a thawed embryo into the uterine cavity; luteal phase support was carried out either using micronized progesterone, identical to natural, – the drug Utrogestan in a daily dose of 800 mg intravaginally (40 patients), or combination therapy was prescribed – vaginal gel with progesterone 90 mg in combination with the synthetic progestin dydrogesterone in a daily dose of 30 mg, taken orally (36 patients).

Results. The rates of pregnancy and miscarriage in the first trimester were comparable in both groups and did not depend on differences in luteal support.

Conclusions. The formation of the luteal phase of the cycle in patients with overweight/obesity is equally effective using various forms of gestagens. The use of micronized progesterone may be preferable in patients with overweight/obesity in terms of the ability to monitor blood progesterone levels, a more favorable metabolic profile when used vaginally, and the possibility of switching to oral administration of the drug in the event of the development of adverse local events.

Keywords: in vitro fertilization, luteal phase, overweight, obesity, micronized progesterone, Utrogestan

For citation: Makarova NP, Kraevaya EE, Kalinin AP. Support of the luteal phase in programs for transferring thawed embryos into the uterine cavity in patients with overweight and obesity. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(17):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-442>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема избыточного веса и ожирения становится все более актуальной: в настоящее время около 60% населения экономически развитых стран имеет избыточную массу тела, 25–30% – ожирение, и от года к году этот показатель увеличивается. У пациенток в программах ВРТ наличие избыточной массы тела приводит к потребности в большем суммарном количестве гонадотропинов для овариальной стимуляции, увеличению ее продолжительности, меньшему количеству зрелых ооцитов и бластоцист, пригодных к переносу в полость матки, снижению^{1,2} эффективности программ ВРТ [1–4]. Имеются данные о более высокой частоте смещения окна имплантации у данной категории пациенток, которая находится в прямой зависимости от выраженности метаболических нарушений [5, 6].

Помимо снижения эффективности, у пациенток с избыточным весом повышаются и риски программ ВРТ: анестезиологический, тромботический, акушерские риски при наступлении беременности [7–11].

Консенсуса о пороговом значении ИМТ для эффективного и безопасного проведения программ ВРТ не достигнуто; некоторые специалисты предлагают рассматривать ИМТ 35 кг/м² для ограничения возможностей лечения методами ВРТ [12]. В своей практике мы руководствуемся возрастом пациентки, состоянием овариального резерва, ИМТ и степенью компенсации имеющихся коморбидных состояний. Пациенткам с ожирением выше второй степени целесообразно рекомендовать стратегию freeze-all

и криоконсервацию всех полученных в результате проведенной программы ЭКО эмбрионов с целью дальнейшей коррекции массы тела и последующим проведением криопротокола с целью минимизации рисков акушерских осложнений.

С целью подготовки эндометрия в криопротоколах пациенткам с избыточной массой тела/ожирением возможны варианты как естественного цикла (ЕЦ) при сохраненной овуляции, так и индукция овуляции, и назначение циклической гормональной терапии (ЦГТ).

Важным положительным фактором подготовительной терапии эндометрия при наличии овуляции будет формирование желтого тела, которое, помимо прогестерона, вырабатывает другие биологически активные вещества, в частности релаксин, который способствует предотвращению преэклампсии и связанных с ней акушерских рисков, что особенно актуально для пациенток с избыточным весом/ожирением.

При назначении ЦГТ необходим индивидуальный подбор дозы эстрогенов с учетом тромботических, метаболических и акушерских рисков; целесообразно использовать трансдермальные формы эстрогенов с целью минимизации системных эффектов; что касается поддержки лютеиновой фазы, нет убедительных данных о преимуществах той или иной формы и путей введения гестагенов у данной категории пациенток

Целью данного исследования было изучить и сравнить частоту наступления беременности и выкидышей до 12 нед. беременности у пациенток от 18 до 38 лет с избыточной массой тела/ожирением, которым проводилась программа переноса размороженных эмбрионов в полость матки, в зависимости от поддержки лютеиновой фазы.

¹ Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

² World Obesity Federation. Available at: <https://www.worldobesity.org>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 76 пациенток в возрасте от 18 до 38 лет с ИМТ от 25 до 36 кг/м² с трубно-перитонеальным или мужским факторами бесплодия, которым проводилось лечение с помощью программы ВРТ-переноса размороженных эмбрионов в полость матки.

Всеми пациентками было подписано добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании и обработку персональных данных.

Критериями исключения из исследования явились аномалии кариотипов супругов, хронический эндометрит и гипоплазия эндометрия, аденомиоз 2–4-й степеней, пороки развития матки, сахарный диабет и декомпенсация коморбидных состояний.

Подготовка эндометрия к переносу эмбрионов осуществлялась с применением циклической гормональной терапии (ЦГТ): с начала фолликулярной фазы назначался препарат эстрадиола трансдермально, при достижении эндометрием толщины не менее 8 мм добавлялся препарат микронизированного прогестерона Утрожестан или комбинация препаратов вагинального геля прогестерона и дидрогестерона. В зависимости от типа поддержки лютеиновой фазы пациентки были разделены на 2 группы: в 1-й группе 40 пациенток получали микронизированный прогестерон, идентичный натуральному, – препарат Утрожестан по 400 мг 2 раза в сутки интравагинально, во 2-й группе 36 пациенток получали комбинированную терапию вагинальным гелем с прогестероном по 90 мг 1 раз в сутки в сочетании с пероральным приемом дидрогестерона по 10 мг 3 раза в сутки. Дозы гестагенов назначались с учетом имеющихся данных о лучших показателях эффективности программ ВРТ при назначении микронизированного прогестерона 800 мг вместо 600 мг [13], а также возможных преимуществ комбинированного пути введения гестагенов [14–16].

Все переносимые эмбрионы были сопоставимого морфологического качества 3–6 А–В по классификации Gardner [17]; криоконсервация и последующее размораживание всех полученных эмбрионов производилось с использованием сред Kitazato. В обеих группах эмбрионы разморозились удовлетворительно в 100% случаев.

Пятидесяти из 76 пациенток, включенных в исследование с равномерным распределением по группам сравнения, были перенесены зуплоидные, по данным предварительно проведенного ПГТ-А, эмбрионы; показанием к ПГТ-А послужил возраст старше 35 лет, имплантационные потери и невынашивание беременности в анамнезе.

На 14-й день после переноса эмбрионов производилась оценка уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ). При положительном результате β -ХГЧ через 21 день после переноса пациенткам выполнялось УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Гормональная терапия продолжалась в полном объеме до 7–8 нед. беременности и постепенно отменялась при наличии сердцебиения у плода и благополучном течении посттрансферного периода.

В данном исследовании были проанализированы следующие показатели: частота нежелательных побочных

эффектов и жалоб на дискомфорт при использовании препаратов, уровень прогестерона в сыворотке крови за 1–2 дня до переноса эмбриона, толщина М-Эхо и структура эндометрия в день переноса эмбриона в полость матки, частота наступления клинической беременности, частота выкидышей в I триместре.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ SPSS, версия 27. Статистический анализ проводился с применением критерия Манна – Уитни для оценки непараметрических количественных данных, χ^2 критерия Пирсона – для оценки частотных показателей. Различия между величинами считали статистически значимыми при p -value < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении клинико-лабораторных показателей пациенток в 2 группах сравнения было выявлено, что группы сопоставимы по возрасту, ИМТ, акушерско-гинекологическому анамнезу, паритету, анамнезу предшествующих программ ВРТ.

В обеих группах пациенток отмечалась высокая compliance к лечению; клинически значимых побочных эффектов выявлено не было. Одиннадцать пациенток при использовании вагинальных форм прогестерона отметили дискомфорт во влагалище – ощущение зуда и обильные выделения; при осмотре явлений вагинита не отмечалось; при микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого патологии не было выявлено; тем не менее с учетом жалоб пациенток при приеме капсул Утрожестан был рекомендован переход на пероральный путь введения препарата, что значительно повысило приверженность лечению. На фоне приема дидрогестерона две пациентки отметили слабовыраженные боли в эпигастрии, которые связали с приемом препарата, это не потребовало специализированной медицинской помощи и купировалось самостоятельно с течением времени.

При исследовании уровня прогестерона за 1–2 дня до переноса размороженного эмбриона в полость матки в 1-й группе, получавшей Утрожестан по 800 мг в сутки, уровень прогестерона у всех обследованных пациенток, за исключением одной, был выше 10 нг/мл; одной пациентке, чей уровень прогестерона в сыворотке крови составил 8,9 нг/мл и был расценен как недостаточный, были добавлены ежедневные подкожные инъекции прогестерона в дозе 25 мг. В группе пациенток, получавших вагинальный гель с прогестероном по 90 мг в сочетании с дидрогестероном 30 мг в сутки, у 3 пациенток был диагностирован уровень прогестерона от 7,6 до 9,8 нг/мл; принято решение не вводить третий инъекционный компонент лютеиновой поддержки, а увеличить дозу вагинального геля прогестерона до 180 мг в сутки, поскольку именно трансвагинальная либо инъекционная формы введения гестагенов доступны для рутинного лабораторного контроля в сыворотке крови и могут быть рекомендованы для своевременной коррекции лютеиновой поддержки в циклах ВРТ с целью сохранения возможности эмбриотрансфера в данном цикле без снижения его эффективности [18, 19].

- **Таблица 1.** Характеристики цикла переноса размороженного эмбриона в полость матки
- **Table 1.** Characteristics of the cycle of transfer of a thawed embryo into the uterine cavity

Показатели	Группа 1: Утрожестан по 800 мг/сут, (n = 40)	Группа 2: дидрогестерон по 30 мг + вагинальный гель прогестерона по 90 мг/сут, (n = 36)	p-value
Дозы эстрадиола, мг*	3 (3; 3)	3 (3; 4)	p = 0,74
День менструального цикла в день переноса эмбриона*	20 (20; 21)	20 (20; 20)	p = 0,48
Толщина М-Эхо в день переноса эмбриона, мм*	8,9 (8,4–11)	8,9 (8,3–11,7)	p = 0,91
Уровень прогестерона за 1–2 дня до переноса эмбриона в полость матки ≥ 10 нг/мл**	39/40 (97,5%)	32/36 (88,9%)	p = 0,13
Процент выживания эмбрионов при размораживании**	40/40 (100%)	36/36 (100%)	p = 1
Проведение ПГТ-А и перенос эуплоидного эмбриона**	26/40 (65%)	24/36 (66%)	p = 0,9
Проведение хетчинга перед введением эмбриона в полость матки**	40/40 (100%)	36/36 (100%)	p = 1
Частота нежелательных явлений***	7/40 (17,5%)	5/40 (12,5%)	p = 0,64

Примечание: *количественные данные представлены как Ме (Q1; Q3), критерий Манна – Уитни. **категориальные данные представлены как абсолютные значения и %, критерий χ^2 Пирсона. ***точный критерий Фишера.

- **Таблица 2.** Частота наступления беременности и выкидышей в программах переноса размороженного эмбриона в полость матки в зависимости от лютеиновой поддержки
- **Table 2.** Pregnancy and miscarriage rates in thawed embryo transfer programs depending on luteal support

Показатели программы ВРТ	Гестаген				p
	Группа пациенток, получавших Утрожестан по 400 мг 2 р/сут, (n = 40)		Группа пациенток, получавших дидрогестерон по 10 мг 3 р/сут + вагинальный гель прогестерона по 90 мг 1 р/сут		
	Абс.	%	Абс.	%	
Частота наступления беременности	23/40	57,5%	17/36	47,2%	p = 0,37
Частота выкидышей до 12 нед. беременности	7/23	30,4%	5/17	29,4%	p = 0,94

Примечание: *различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Толщина эндометрия в день переноса эмбриона в полость матки составила от 8,2 до 13,6 мм, структура эндометрия была сопоставима в обеих группах.

Беременность наступила у 40 из 76 пациенток: у 23 женщин из 40 – в 1-й группе (57,5%) и у 17 женщин из 36 (47,2%) – во 2-й группе, разница не оказалась статистически значимой (p = 0,37).

Самопроизвольные выкидыши произошли у 12 пациенток: 7 из 23 (30,4%) – в 1-й группе, у 5 пациенток из 17 (29,4%) – во 2-й группе, разница также не оказалась статистически значимой (p = 0,94).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогестерон является критически важным фактором для успешной имплантации эмбриона в программах ВРТ, и абсолютная или относительная его недостаточность проявляются в снижении частоты наступления беременности (ЧНБ) и повышении частоты выкидышей [20, 21].

Лютеиновая фаза в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки формируется либо за счет выработки эндогенного прогестерона при подготовке эндометрия к эмбриотрансферу в овуляторных циклах, либо при экзогенном поступлении прогестерона

в организм интравагинальным, ректальным, пероральным или инъекционным путем. Учитывая данные многочисленных исследований о сопоставимой частоте наступления беременности при различных типах лютеиновой поддержки, при выборе гестагенов целесообразно руководствоваться предпочтениями пациентки пути того или иного введения препарата для формирования высокой комплаентности к лечению, индивидуальной оценкой возможных побочных эффектов и в группах риска пациенток по прогестероновой недостаточности – возможностью мониторинга прогестерона в сыворотке крови для своевременной коррекции его дефицита.

Проведенное исследование по сравнению эффективности программ переноса в полость матки размороженного эмбриона с применением капсул микронизированного прогестерона 800 мг в сутки либо сочетанным приемом дидрогестерона по 30 мг и вагинального геля прогестерона 90 мг в сутки продемонстрировало сопоставимую частоту наступления беременности: 57,5% и 47,2% соответственно, что не было статистически значимым (p = 0,37), и выкидышей в I триместре беременности: 30,4% и 29,4% соответственно, что также не явилось статистически значимым (p = 0,94).

Учитывая имеющиеся данные о склонности к снижению уровня прогестерона у пациенток с избыточной

массой тела/ожирением [16, 19], необходимо ответить на следующие вопросы: достаточны ли общепринятые регламентированные дозы гестагенов для формирования полноценной лютеиновой фазы в циклах ВРТ, какой путь введения гестагенов предпочтительный, является ли необходимым мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови перед переносом эмбриона в полость матки у данной категории пациенток?

Что касается рекомендуемой дозы гестагенов для пациенток с избыточной массой тела/ожирением, регламентированные указания на необходимость ее повышения отсутствуют, хотя, учитывая фармакокинетику препаратов и результаты проведенных исследований, гипотеза о большей потребности в гестагенах для формирования полноценной лютеиновой фазы будет справедливой [16, 19].

Выбор пути введения гестагена в большей степени зависит от индивидуальных предпочтений пациентки, но стоит отметить преимущества вагинальных и инъекционных форм прогестерона: возможность мониторинга уровня прогестерона в сыворотке крови перед переносом эмбриона в полость матки [17], избегание первичного прохождения препарата через печень, что благоприятно для метаболических показателей пациенток с ожирением. Частыми жалобами пациенток при применении вагинальных форм прогестерона, как капсул Утрожестан, так и вагинального геля с прогестероном, является местный дискомфорт и ощущения вытекания препарата, некоторым пациенткам это доставляет серьезные неудобства. Несомненным преимуществом капсул Утрожестан в подобных ситуациях является возможность перехода на пероральный путь введения препарата без необходимости его замены. При этом слабовыраженный седативный эффект, часто сопутствующий пероральному приему Утрожестана, расценивается пациентками как дополнительный позитивный фактор лечения.

Необходимость мониторинга уровня прогестерона в сыворотке крови в циклах переноса размороженного

эмбриона в полость матки является дискуссионным вопросом, учитывая выраженные колебания уровня прогестерона в крови в течение небольшого промежутка времени и низкую информативность данного исследования [17, 20]. Можно предположить, что в криопотоколах при использовании вагинальных либо инъекционных форм гестагенов такое исследование актуально у пациенток в группах риска по дефициту прогестерона, к которым относятся пациентки с избыточной массой тела/ожирением.

Подводя итоги исследования, можно сделать вывод, что применение микронизированного прогестерона (препарат Утрожестан) у пациенток с избыточной массой тела/ожирением является эффективным, удобным и безопасным.

Выводы

Пациентки с избыточной массой тела/ожирением составляют группу риска по недостаточности прогестерона в лютеиновой фазе программ ВРТ, в частности при переносе размороженных эмбрионов в полость матки, что требует индивидуального подхода при назначении гестагенов для формирования полноценной лютеиновой фазы. Данной категории пациенток могут потребоваться более высокие дозы гестагенов, предпочтителен парентеральный путь введения препаратов для минимизации системных нежелательных явлений, важное значение также имеет мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови для своевременной коррекции лютеиновой поддержки.

Учитывая глобальную эпидемию избыточного веса/ожирения и продолжающийся рост показателей переноса криоконсервированных эмбрионов, необходимо определить оптимальную дозировку и наиболее подходящий путь введения для женщин с избыточным весом/ожирением.



Поступила / Received 12.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2024

Принята в печать / Accepted 20.09.2024

Список литературы / References

1. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ, Фурсенко ВА. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(3):20–28. <https://doi.org/10.14341/omet10340>.
Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Fursenko VA. Obesity – threat to the reproductive potential of Russia. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(3):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10340>.
2. Горелова ИВ, Рулев МВ, Попова ПВ. Влияние ожирения на результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):39–45. <https://doi.org/10.17116/repro20182406139>.
Gorelova IV, Rulev MV, Popova PV. The effect of obesity on the results of assisted reproductive technologies (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20182406139>.
3. Махмадалиева МР, Коган ИЮ, Ниаури ДА, Мекина ИД, Гзгзян АМ. Влияние избытка массы тела и ожирения на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):32–39. <https://doi.org/10.17816/JOWD67232-39>.
Makhmalaliev MR, Kogan IYu, Niauri DA, Mekina ID, Gzgzian AM. The effect of excess body weight and obesity on the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD67232-39>.
4. Долгушина НВ, Десяткова НВ, Донников АЕ, Высоких МЮ, Суханова ЮА, Долгушин ОА, Пархоменко АА. Роль адипокинов и генов-регуляторов адипокинов в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела. *Акушерство и гинекология*. 2017;(2):71–78. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.71-8>.
Dolgushina NV, Desyatova NV, Donnikov AE, Vysokikh MYu, Sukhanova YuA, Dolgushin OA, Parkhomenko AA. The role of adipokines and adipokine regulatory genes in the effectiveness of assisted reproductive technology programs in overweight patients. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2017;(2):71–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.71-8>.
5. Bellver J, Marín C, Lathi RB, Murugappan G, Labarta E, Vidal C et al. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3171–3180. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00631-1>.
6. Yang T, Zhao J, Liu F, Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*. 2022;28(6):858–889. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac026>.
7. Заболотских ИБ, Анисимов МА, Горобец ЕС, Грицан АИ, Лебединский КМ, Мусаева ТС и др. *Периоперационное ведение пациентов с сопутствующим ожирением*. 2021.
8. Шамаков РГ, Пырегов АВ, Вавилова ТВ, Адамян ЛВ, Андреева МД, Артымук НВ и др. *Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия: клинические рекомендации*. М.; 2022. 66 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1153_kr22022MZ.pdf.
9. Пшеничникова ЕБ, Пшеничникова ТБ, Макацария АД. Метаболический синдром и тромбофилия – состояние высокого риска у беременных. *РМЖ*. 2006;53–60. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Metabolicheskiy_sindrom_i_trombofiliya_sostoyanie_vysokogo_riska_u_beremennyh.

- Pshenichnikova EB, Pshenichnikova TB, Makatsaria AD. Metabolic syndrome and thrombophilia are a high-risk condition in pregnant women. *RMJ*. 2006;53–60. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Metabolicheskiy_sindrom_i_trombofiliya_sostoyanie_vysokogo_riska_u_beremennyh.
10. Иловайская ИА. Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности. *РМЖ*. 2016;(1):32–37. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyaniye_oghireniya_u_ghenschin_nafertilynostyi_vynashivaniye_beremennosti.
Ilovaiskaya IA. The effect of obesity in women on fertility and pregnancy. *RMJ*. 2016;(1):32–37. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyaniye_oghireniya_u_ghenschin_nafertilynostyi_vynashivaniye_beremennosti.
 11. Тимошина ИВ. Ожирение – фактор риска акушерских и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2014;(4). Режим доступа: acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/155.html.
Timoshina IV. Obesity is a risk factor for obstetric and perinatal complications. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2014;(4). (In Russ.) Available at: acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/155.html.
 12. Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, Ly TT, Le HL, Nguyen DTN et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36(7):1821–1831. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab093>.
 13. Ho T, Pham T, Le K, Ly T, Le H, Nguyen D et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36(1). <https://doi.org/10.1093/humrep/deab128.057>.
 14. Vidal A, Dhakal C, Weiss J, Lehnick D, Koh AS. What is the best luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycle. *Hum Reprod*. 2021;36(1). <https://doi.org/10.1093/humrep/deab130.653>.
 15. Gardner D, Weissman A, Howles CM, Shoham ZE. *Textbook of Assisted Reproductive Technologies: laboratory and clinical perspectives*. London: Informa Healthcare; 2009. 912 p.
 16. Porcu E, Cipriani L, Damiani G. Dosage and delivery method of progesterone luteal support in overweight/obese women undergoing cryopreserved cycles. *Fertil Steril*. 2023;119(4):616–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.01.033>.
 17. Боярский КЮ, Браилко ОВ, Быковская ОС, Гэгзян АМ, Денисова ЮВ, Зорина ИВ и др. Поддержка лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий: необходимость оптимизации и важность персонализации. *Проблемы репродукции*. 2022;28(3):66–77. <https://doi.org/10.17116/repro20222803166>.
Boyarsky KYu, Brailko OV, Bykovskaya OS, Ggzzyan AM, Denisova YuV, Zorina IV et al. Luteal phase support in ART programs the necessity of optimization and the importance of personalization. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(3):66–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222803166>.
 18. Корсак ВС, Долгушина НВ, Корнеева ИЕ, Колода ЮА, Смирнова АА, Аншина МБ и др. *Женское бесплодие: клинические рекомендации*. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/женское_бесплодие_2021.pdf.
 19. Mejia RB, Cox TW, Nguyen EB. Effect of body weight on early hormone levels in singleton pregnancies resulting in delivery after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1311–1317. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.047>.
 20. Labarta E, Mariani G, Rodriguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertil Steril*. 2022;117(1):96–103. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.040>.
 21. Mignini Renzini MR, Brienza L, Gippone S, Brigante C, De Ponti E, Dal Canto M, Buratini J. Intravaginal progesterone dose and subcutaneous supplementation in luteal support protocols for frozen embryo transfers: a practical preliminary study. *Hum Reprod*. 2022;37(Suppl. 1):deac107.394. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac107.394>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Е. Краевая, Н.П. Макарова, А.П. Калинин

Написание текста – Е.Е. Краевая, А.П. Калинин

Сбор и обработка данных – Е.Е. Краевая, А.П. Калинин

Редактирование – Н.П. Макарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elizaveta E. Kraevaya, Natalya P. Makarova, Andrey P. Kalinin

Text development – Elizaveta E. Kraevaya, Andrey P. Kalinin

Collection and processing of material – Elizaveta E. Kraevaya, Andrey P. Kalinin

Editing – Natalya P. Makarova

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

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

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

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

Информация об авторах:

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

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

Калинин Андрей Павлович, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; zoaza@gmail.ru

Information about the authors:

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

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

Andrey P. Kalinin, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; zoaza@gmail.ru

Особенности вагинальной микробиоты у женщин с ремиттирующим рассеянным склерозом

Е.И. Лузанова^{1✉}, estrochikova@yandex.ru, М.И. Карпова¹, О.С. Абрамовских¹, В.Ф. Долгушина¹, Е.А. Четвернина¹, С.В. Куприянов^{1,2}

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Национальный исследовательский Томский государственный университет; 634050, Россия, Томск, проспект Ленина, д. 36

Резюме

Введение. Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы с преимущественным поражением женщин репродуктивного возраста. Известно, что при РС наблюдается высокая частота инфекций мочевыводящих путей, однако сведения о микробиологическом благополучии генитального тракта у женщин с РС крайне ограничены.

Цель. Изучить качественный и количественный состав вагинальной микрофлоры у пациенток с РС.

Материалы и методы. У 19 пациенток с ремиттирующим РС основной группы и 19 условно здоровых женщин группы сравнения определен качественный и количественный состав микрофлоры в вагинальном секрете методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (использован набор реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин, Фемофлор 16, ДНК-Технология, Москва), выполнен гинекологический мазок из влагалища. Проведена оценка неврологического статуса с использованием шкалы EDSS и «Опросника по функциям тазовых органов». Определялись частотные показатели, среднее, разброс; при сравнении использовался критерий χ^2 .

Результаты. У большинства женщин с РС зарегистрировано состояние нормоценоза (14 человек, 73,7%), бактерии рода *Lactobacillus* обнаружены у 16 человек (84,2%), у 7 человек (37,4%) выявлено повышенное количество факультативных анаэробов, достоверных различий с группой сравнения не выявлено. При проведении бактериоскопического исследования соскоба слизистой влагалища признаков воспаления не найдено в обеих группах. У женщин с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей отмечена высокая частота вагинальных инфекций в анамнезе (16 человек, 84,2%).

Выводы. Впервые представлены данные о состоянии микробиоценоза влагалища женщин с РС. Полученные результаты демонстрируют сохранение нормоценоза с тенденцией смещения равновесия в сторону дисбиотических процессов влагалища.

Ключевые слова: рассеянный склероз, микробиота влагалища, бактериальный вагиноз, вагинит, окрелизумаб, кладрибин, интерферон-бета

Благодарности: работа выполнена в рамках проекта РНФ № 23-25-10076.

Для цитирования: Лузанова ЕИ, Карпова МИ, Абрамовских ОС, Долгушина ВФ, Четвернина ЕА, Куприянов СВ. Особенности вагинальной микробиоты у женщин с ремиттирующим рассеянным склерозом. *Медицинский совет.* 2024;18(17):58–65. <https://doi.org/10.21518/ms2024-451>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the vaginal microbiota in women with relapsing-remitting multiple sclerosis

Ekaterina I. Luzanova^{1✉}, estrochikova@yandex.ru, Maria I. Karpova¹, Olga S. Abramovskikh¹, Valentina F. Dolgushina¹, Elena A. Chetvernina¹, Semen V. Kupriyanov^{1,2}

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² National Research Tomsk State University; 36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia

Abstract

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system predominantly affecting women of reproductive age. It is known that there is a high incidence of low urinary tract infections in MS. However, information about microbiology of the genital tract in women with MS is extremely limited.

Aim. To study the qualitative and quantitative composition of the vaginal microflora in patients with MS.

Materials and methods. 19 patients with relapsing-remitting MS of the main group and 19 healthy women of the control group, the qualitative and quantitative composition of the microflora in the vaginal secretion was determined using the polymerase chain reaction method in real time (a set of reagents was used to study the biocenosis of the urogenital tract in women, Femoflor 16, DNA-Technology, Moscow), a gynecological smear from the vagina was performed. The neurological status was assessed using the EDSS scale and The questionnaire on pelvic organ function. The following statistical indicators were determined: frequency, spread, average and χ^2 test.

Results. A status of normocenosis was observed in the majority of women with MS (14 subjects, 73.7%), *Lactobacillus* bacteria were found in 16 subjects (84.2%), and an increased number of facultative anaerobes was identified in 7 subjects (37.4%), there

were no significant differences with the comparator group. Bacteriological examination findings from vaginal smears did not show any signs of inflammation in either group. A high incidence of vaginal infections in anamnesis was reported in women with neurogenic lower urinary tract dysfunction (16 subjects, 84.2%).

Conclusion. Data on the state of the vaginal biocenosis of women with MS has been presented for the first time. It was found the preservation of normocenosis with a tendency to shift the balance towards dysbiotic processes in the vagina.

Keywords: multiple sclerosis, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, vaginitis, ocrelizumab, cladribine, interferon-beta

Acknowledgements: The work was performed as part of Russian Science Foundation Project No. 23-25-10076.

For citation: Luzanova EI, Karpova MI, Abramovskikh OS, Dolgushina VF, Chetvernina EA, Kupriyanov SV. Features of the vaginal microbiota in women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(17):58–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-451>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее головной и спинной мозг, а также зрительные нервы. РС страдают преимущественно молодые женщины: пик дебюта приходится на 20–45 лет и совпадает с периодом репродуктивной активности [1, 2]. Несмотря на то что примерно каждая третья женщина с РС рождает ребенка после начала заболевания [3], было замечено, что наличие диагноза «рассеянный склероз» оказывает влияние на репродуктивный выбор. Это приводит к снижению рождаемости в когорте пациентов с РС [4–6], а первые роды случаются в более старшем возрасте по сравнению с населением в целом. В настоящее время РС не является противопоказанием для зачатия и вынашивания ребенка [7]. Однако различные аспекты заболевания могут влиять на фертильность женщин с РС: неврологический дефицит, сексуальная дисфункция, активность РС, эндокринные изменения, аутоиммунный дисбаланс, терапия препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) [8, 9]. С другой стороны, гинекологическая патология, особенно инфекционно-воспалительные процессы, также может оказывать неблагоприятное влияние как на возможность наступления беременности, так и на ее исходы. Несомненный интерес представляет распространенность дисбиотических состояний и воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта у женщин с РС, при котором имеются нарушения иммунного статуса [10]. Дисбиотический процесс широко представлен в женской популяции, от 7 до 68%, и ассоциирован с риском инфекционных заболеваний урогенитальной сферы, формированием бесплодия и акушерских осложнений [11]. Изучению состояния микробиоценоза влагалища и его влиянию на фертильность, течение беременности и исходы для плода посвящено большое количество исследований [12]. Однако на данный момент сведения о составе микрофлоры влагалища при неврологических заболеваниях, имеющих в клинической картине сексуальные и уродинамические расстройства, отсутствуют. Одним из клинических проявлений РС является нейрогенная тазовая дисфункция. Известно, что люди с РС имеют более высокий риск инфекций, чем население в целом [13]. В исследованиях последних лет было показано,

что женщины с РС подвергаются большему риску развития инфекционных заболеваний мочевыводящих путей и вагинитов, в сравнении со здоровыми [14, 15]. **Целью** данного исследования было описать особенности качественного и количественного состава микробиоценоза влагалища у женщин с ремиттирующим РС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиничко-лабораторное обследование 2 групп женщин. Основная группа включала 19 пациенток с достоверным диагнозом РС, согласно критериям МакДональда 2010, 2017 гг., группа сравнения представлена 19 условно здоровыми женщинами репродуктивного возраста без неврологической патологии, без нарушения функции тазовых органов и эпизодов урогенитальных инфекций в анамнезе. Критериями включения для основной группы были: возраст 18–45 лет, ремиттирующий тип течения РС, отсутствие беременности, терапии глюкокортикостероидами и антибактериальными препаратами на момент включения в исследование или за месяц до забора анализов, отсутствие заболеваний, передающихся половым путем. Все женщины дали добровольное информированное согласие (заседание Этического комитета ФГБОУ ВО «ЮУГМУ Минздрава» от 15.09.2023 № 8). Неврологический статус с оценкой уровня инвалидизации оценивался с применением Расширенной шкалы инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Для оценки работы мочевого пузыря, кишечника и сексуальной сферы все женщины заполняли «Опросник по функциям тазовых органов» (Questionnaire on pelvic organ function) [16]. Изучение состава микрофлоры влагалища проводилось тест-системой отечественного производства (Фемофлор 16, ДНК-Технология, г. Москва) мультиплексной количественной полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ). В вагинальном секрете производили количественную оценку бактериальной обсемененности (общую бактериальную массу (ОБМ)) и определяли абсолютное количество представителей нормальной и условно-патогенной микрофлоры в геном-эквивалентах (гэ/образец), значения которых пропорциональны микробной обсемененности урогенитального биотопа: *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella*

bivia / Porphyromonas, Eubacterium, Sneathia / Leptotrichia / Fusobacterium, Megasphaera / Veillonella / Dialister, Lachnobacterium / Clostridium, Corynebacterium / Mobiluncus, Peptostreptococcus, Atopobium vaginae, а также оценивали абсолютное количество микроорганизмов *Mycoplasma hominis, Ureaplasma* и *Candida* [11]. Все пациентки были осмотрены врачом акушером-гинекологом до и после получения результатов микробиологического исследования вагинального секрета, был выполнен гинекологический мазок из влагалища. Статистическая обработка проводилась при использовании программного обеспечения Windows 10, Excel 2016, IBM SPSS Statistics 26. Достоверность различий между параметрами устанавливалась на основании критерия χ^2 . Описательная статистика представлена в формате $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – стандартное отклонение, разброс; а также включала частотные показатели. Значения считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные женщины имели ремиттирующее клинически стабильное течение заболевания. Средний возраст женщин составил $37,4 \pm 6,2$ (22–45) года. Четыре женщины находились на этапе прегравидарной подготовки. Большинство пациенток получали ПИТРС ($n = 18$, 89,5%): препараты интерферона бета ($n = 9$, 47,5%), окрелизумаб ($n = 5$, 26,3%), кладрибин ($n = 3$, 15,8%). Одна женщина закончила полный 2-летний курс лечения кладрибином за 6 мес. до включения в исследование, 2 пациентки были наивными. Уровень инвалидизации пациентов составлял от 1,0 до 6,0 балла по EDSS, среднее значение равнялось $2,9 \pm 1,6$ балла, 5 (26,3%) пациенток были ограничены в дистанции свободной ходьбы или нуждались в односторонней поддержке (трость).

Обследованные женщины обеих групп имели нормальные показатели микроскопического и цитологического исследований вагинального мазка, признаков воспаления не было. Оценка микробиоты влагалища методом ПЦР-РВ выявила различные виды биоценозов, согласно алгоритму интерпретации теста Фемофлор-16 (табл. 1).

У большинства обследованных женщин обеих групп определен нормоценоз: основная группа – 14 человек,

- Таблица 1. Виды биоценозов влагалища по данным ПЦР-РВ
- Table 1. Types of vaginal biocenoses according to real-time PCR findings

Виды биоценоза	Основная группа, n = 19 (абс / %)	Группа сравнения, n = 19 (абс / %)
Нормоценоз:	14 / 73,7	16 / 84,2
• абсолютный	12 / 63,2	11 / 57,9
• относительный	1 / 5,3	1 / 5,3
• условный	1 / 5,3	4 / 21,2
Дисбиозы:	5 / 26,3	3 / 15,8
• умеренный анаэробный	3 / 15,8	3 / 15,8
• выраженный анаэробный	2 / 10,5	-

73,7%, группа сравнения – 16 человек, 84,2%, ($p > 0,05$). Следует отметить, что у 2 женщин с РС наблюдалось снижение содержания количества лактобацилл до нижней границы нормы, увеличение представителей облигатных и факультативных анаэробов (до 13%), в частности *Atopobium vaginae* и *Ureaplasma spp.* более 10^4 гз/образец. Таким образом, в обеих группах преобладал нормоценоз, который несколько чаще выявлялся в группе сравнения. Было выделено 3 варианта нормоценоза: абсолютный, относительный и условный, отличающиеся между собой количественным соотношением нормофлоры и условно-патогенных микроорганизмов. Необходимо отметить, что абсолютный нормоценоз также чаще регистрировался в основной группе ($n = 12$, 63,2%).

Дисбиотические процессы наблюдались у 5 пациенток с РС (26,3%) и сопровождались снижением лактобактерий менее 80% от ОБМ либо их исчезновением, а также увеличением количества *Streptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.*, *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, появлением дрожжеподобных грибов и микоплазм.

Микробиота влагалища у обследованных женщин с РС в основном представлена лактобактериями и факультативными анаэробами (табл. 2). При исследовании спектра микроорганизмов у всех женщин из основной группы обнаружено преобладание *Lactobacillus spp.* (84,2%), *Streptococcus spp.* и *Eubacterium spp.* (42,1%).

Уровень *Lactobacillus spp.* у женщин с РС представлен диапазоном от $10^{3,9}$ до $10^{8,0}$ гз/мл. Снижение менее 80% от ОБМ *Lactobacillus spp.* выявлено у 2 человек (10,5%) из контрольной группы в количестве $10^{6,2}$ – $10^{6,3}$ гз/мл, и у 2 пациенток с РС (10,5%), в количестве $10^{4,2}$ – $10^{5,6}$ гз/мл, у 3 женщин с РС (15,8%) лактобактерии в вагинальном секрете отсутствовали.

Относительно ОБМ среди представителей условно-патогенной флоры обнаружена высокая частота выделения *Streptococcus spp.* (до 33%), *Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia / Porphyromonas spp.* (до 50%), *Eubacterium spp.* (до 66%), *Sneathia spp. / Leptotrichia spp. / Fusobacterium spp.* (до 4%), *Lachnobacterium spp. / Clostridium spp.* (до 53%).

Дрожжеподобные грибы *Candida spp.* выявлены у 2 пациенток с РС (10,5%) с выраженным анаэробным дисбиозом в диагностически незначимом количестве $10^{3,1}$ – $10^{3,3}$ гз/образец. При этом в группе сравнения у 2 женщин также обнаружены грибы *Candida spp.*, но в большем количестве – $10^{4,6}$ – $10^{5,3}$ гз/образец.

Микоплазмы идентифицированы в 7 случаях (25%), при этом в 5 образцах их количество составило 10^4 гз/образец и выше. В группе сравнения микоплазмы в диагностически значимой концентрации выше 10^4 гз/образец определены у 4 женщин (21,1%).

Из гинекологического анамнеза известно, что 16 (84,2%) женщин основной группы в течение последнего года имели клинические проявления вагинальной инфекции в виде жалоб на дискомфорт в области наружных половых органов (жжение, зуд), изменение характера выделений из влагалища (неприятный запах, цвет), количество

- **Таблица 2.** Результаты исследования вагинальной микрофлоры по данным ПЦР-РВ
- **Table 2.** Results of vaginal microbiota profiling according to real-time PCR findings

Микроорганизмы		Основная группа, n = 19		Группа сравнения, n = 19		Критерий χ^2 p
		n	%	n	%	
Нормофлора	<i>Lactobacillus spp.</i>	16	84,2	19	100	-
Факультативно-анаэробные	сем. <i>Enterobacteriaceae</i>	6	31,6	6	31,6	-
	<i>Streptococcus spp.</i>	8	42,1	3	15,8	0,737
	<i>Staphylococcus spp.</i>	3	15,8	2	10,5	0,517
Облигатно-анаэробные	<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	6	31,6	5	26,3	0,637
	<i>Eubacterium spp.</i>	8	42,1	7	36,8	0,361
	<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i>	4	21,1	-	-	-
	<i>Megasphaera spp.</i> + <i>Veillonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	5	26,3	1	5,3	0,539
	<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	4	21,1	2	10,5	0,440
	<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	2	10,5	3	15,8	0,517
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3	15,8	1	5,3	0,656
	<i>Atopobium vaginae</i>	3	15,8	3	15,8	0,364
Дрожжеподобные грибы	<i>Candida spp.</i>	2	10,5	2	10,5	0,608
Микоплазмы	<i>Mycoplasma hominis</i>	-	-	-	-	-
	<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	5	26,3	4	21,1	0,946
Патогенные микроорганизмы	<i>Mycoplasma genitalium</i>	-	-	-	-	-

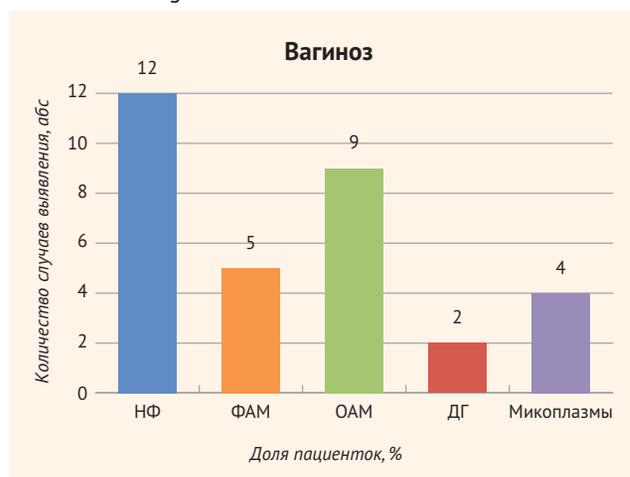
Примечание. n – количество случаев выделения микроорганизма.

таких эпизодов составляло от 1 до 3. Из данных амбулаторной медицинской документации установлено, что лишь 2 женщины с РС обращались за медицинской помощью и получали лечение антибактериальными препаратами по поводу бактериального вагиноза. Диагноз был установлен на основании микроскопического исследования вагинального мазка. Провоцирующими факторами женщины основной группы называли высокодозную терапию метилпреднизолоном, менструацию, переохлаждение, половой контакт, острую респираторную инфекцию. Согласно данным, полученным в нашем исследовании, доминирующей флорой у этих 16 женщин являлись лактобактерии и анаэробы (рисунок). Симптомы вагинальных инфекций в анамнезе чаще присутствовали у женщин с умеренной степенью инвалидизации (средний балл по EDSS равнялся $3,2 \pm 1,6$), сниженной амбулаторностью (индекс колебался в пределах 3–5 баллов), получающих терапию препаратами интерферона (n = 7, 43,8%) и окрелизумаба (n = 5, 31,3%), p > 0,05.

Женщины из группы сравнения не имели жалоб или проявлений вагинальных инфекций в анамнезе и на момент обследования.

- **Рисунок.** Группы микроорганизмов, выявленные у женщин с РС и вагинальными инфекциями в анамнезе по данным ПЦР-РВ

- **Figure.** Microorganism species identified in women with MS and vaginal infections in medical history according to real time PCR findings



Примечание. НФ – нормофлора, ФАМ – факультативно-анаэробные микроорганизмы, ОАМ – облигатно-анаэробные микроорганизмы, ДГ – дрожжеподобные грибы.

Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей диагностирована у 11 женщин (57,9%), преобладали нарушения по смешанному типу в виде сочетания obstructивной и ирритативной симптоматики ($n = 8, 42,1\%$), хроническая задержка мочи выявлена у 3 человек (15,8%). При сопоставлении пациенток с жалобами на нарушение опорожнения мочевого пузыря и наличием клинических проявлений вагинальных инфекций в анамнезе была обнаружена достоверная связь, $p < 0,05$ ($p = 0,027$). При этом у женщин с дисфункцией мочеиспускания преобладал нормоценоз ($n = 9, 81,8\%$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиота человека вносит значительный вклад в функционирование иммунной, нервной, эндокринной систем [17, 18]. В связи с этим изучение микробиоценозов различных областей организма представляет интерес как у здоровых людей, так и при патологии. Недавние исследования существенно изменили взгляд на микробиоту органов женской репродуктивной системы [18]. Был изучен микробиом полости матки и маточных труб, расширены представления о составе и роли микробиоценоза влагалища и цервикального канала в гинекологическом и репродуктивном благополучии женщины [19]. Продолжаются дискуссии об идентичности микробиоты внутренних половых органов и влагалища [19].

Наиболее изученной экосистемой женской репродуктивной системы является влагалище. Несмотря на то что вагинальная микрофлора индивидуальна и представляет собой динамическую систему сосуществования как анаэробных, так и аэробных микроорганизмов, преобладающими видами являются лактобактерии. Род *Lactobacillus* выполняют важнейшую для биотопа протективную функцию в отношении патогенных микроорганизмов. Защитные свойства лактофлоры обусловлены продукцией молочной кислоты и поддержанием кислой среды, выработкой пероксида водорода и бактериоцинов. Уменьшение или полное исчезновение представителей *Lactobacillus spp.* в вагинальной среде неминуемо ведет к развитию дисбиотических изменений [20]. Отклонение от нормоценоза ассоциируется со многими гинекологическими заболеваниями и акушерскими осложнениями. Женщины, страдающие РС, хроническим дизиммунным заболеванием ЦНС, получающие пожизненную терапию иммунотропными препаратами и зачастую имеющие нейрогенную дисфункцию тазовых органов, вероятно, имеют более высокие риски развития вагинальных инфекций. Однако данные о состоянии микробиоценоза влагалища у пациенток с РС практически отсутствуют. Микрофлора влагалища большинства обследованных нами женщин с РС была представлена нормофлорой – *Lactobacillus spp.* Дихотомия между составом микроорганизмов влагалища и клинической картиной может иметь несколько объяснений. Так, на сегодняшний день из вагинального биотопа выделено около 20 видов рода *Lactobacillus*, но не все лактобактерии обладают равнозначным протективным

потенциалом. В зависимости от преобладания того или иного вида лактобактерий, описано как минимум 5 типов вагинальной микробиоты, встречающихся у здоровых женщин репродуктивного возраста. Например, колонизация влагалища преимущественно *Lactobacillus iners* ассоциирована с самой низкой физиологической концентрацией молочной кислоты и повышенной частотой бактериального вагиноза [19, 20]. Кроме того, один из типов нормального биоценоза характеризуется изначально малым количеством бактерий рода *Lactobacillus* и преобладанием полимикробной комбинации из факультативных и облигатных анаэробов (*Gardnerella, Atopobium, Mobiluncus, Prevotella, Clostridiales*) [19]. Среди обследованных пациенток 5 человек имело изменение нормального количества лактобактерий (снижение или полное их отсутствие), у половины женщин обнаружены условно-патогенные облигатные анаэробы. При этом каждая третья женщина с РС имела присутствие большого количества анаэробных микроорганизмов в вагинальном секрете. Таким образом, у женщин с подобным составом биоценоза при определенных условиях можно ожидать развитие клинических проявлений дисбиотических нарушений. Кроме того, оппортунистической инфекцией, распространенной среди людей с РС, является кандидоз. Сообщается, что риск развития каких-либо проявлений кандидоза при РС увеличивается в 2 раза [14, 21]. А.М. Langer-Gould et al. в ретроспективном когортном исследовании обнаружили, что женщины с РС имеют более высокий риск вагинита, вызванного дрожжеподобными грибами по сравнению с общей популяцией [22]. В нашем же наблюдении грибы рода *Candida spp.* у женщин с РС выявлены только в 2 случаях.

Известно, что люди с РС более подвержены риску развития инфекций в сравнении с общей популяцией и чаще используют антибиотики [23, 24]. Кроме того, предрасположенность к инфекционным заболеваниям зависит от получаемого пациентом ПИТРС [25, 26]. В литературе представлены противоречивые данные о выявлении вагинальных инфекций как нежелательных явлений на фоне терапии ПИТРС [15, 22, 27]. В работах ряда авторов содержатся указания на возможные ассоциации развития бактериальных вагинитов с приемом натализумаба, ритуксимаба, финголимода и глатирамера ацетата [15]. В работе шведских ученых показано, что женщины с РС чаще страдают от бактериальных вагинитов по сравнению с общей популяцией, а применение ритуксимаба имело статистически значимое увеличение риска [21]. В нашем исследовании симптомы вагинальных инфекций в анамнезе были отмечены у женщин, получающих терапию препаратами интерферона-бета и окрелизумаба. В когортных исследованиях, основанных на реальной клинической практике и национальных регистрах РС, было показано, что наименьший риск инфекций либо его отсутствие наблюдается при использовании первой линии терапии (препараты интерферона-бета и глатирамера ацетата) [25]. Следует отметить, что в этих отчетах отдельно обсуждаются инфекции мочевыводящих путей, но не выделены группы

с инфекционными заболеваниями генитальной сферы. Авторы работ признают, что анализируемые данные национальных реестров не охватывают первичную медико-санитарную помощь, в них отсутствуют некоторые клинические данные и могли быть пропущены большинство незначительных инфекций, которые, например, не требовали госпитализации или назначения антибактериальных препаратов [26, 28]. В канадском исследовании выборка строилась с учетом кодов МКБ-10 и конкретного списка коморбидных состояний, в котором не было заболеваний органов малого таза. Таким образом, сведения об инфекциях генитальной области, воспалительных и невоспалительных заболеваниях влагалища могли быть упущены или не приняты во внимание. В то же время изменения микрофлоры могут иметь как выраженные клинические проявления, так и в ряде случаев могут быть бессимптомными. По данным репрезентативного исследования у половины женщин бактериальный вагиноз протекал бессимптомно [17]. В данном исследовании 3 женщины из группы сравнения с лабораторными признаками умеренного дисбиоза не предъявляли жалобы на патологические выделения из влагалища или какой-либо дискомфорт.

В больших ретроспективных исследованиях не подвергались анализу данные пациентов, получавших лечение окрелизумабом [19, 20]. Известно, что пациенты с РС, получающие терапию анти-CD20, подвержены риску развития вторичной гипогаммаглобулинемии и увеличения частоты инфекций [29, 30]. Применение этого моноклонального антитела, согласно результатам 4 двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических испытаний и одного открытого расширенного исследования, ассоциировано с увеличением риска инфекций мочевыводительной системы [21]. Нам не встретились в литературе данные относительно частоты и рисков инфекционных заболеваний женской репродуктивной системы на фоне терапии окрелизумабом.

Нарушение функции тазовых органов у людей с РС является проявлением очаговой неврологической симптоматики и учитывается при определении степени инвалидизации согласно шкале EDSS. Кроме того, нейрогенная дисфункция мочевыводящих путей и кишечника является фактором риска развития урологических дисбиотических и инфекционных состояний [22]. При РС наблюдается почти двукратное увеличение риска инфекционного поражения как верхних, так и нижних мочевыводящих

путей в сравнении с общей популяцией, особенно у женщин [14, 22]. Среди обследованных нами женщин с РС и дисфункцией мочевого пузыря клинические проявления вагинальных инфекций в анамнезе встречались чаще. В контексте микробиологического здоровья урогенитальной системы широко обсуждается роль транслокационного механизма в формировании и изменчивости микрофлоры двух смежных локусов. Известно, что здоровый микробиом мочи и влагалища женщины характеризуется преобладанием лактобактерий [17, 19]. Вероятно, это одно из доказательств существования механизмов миграции между этими локусами.

Ограничения исследования

Представленные данные получены на небольшом количестве наблюдений. Кроме того, не определялась видовая принадлежность лактобактерий для ответа на вопрос о качественном составе нормофлоры и ее протективном потенциале. Лабораторное исследование видового и количественного состава микрофлоры влагалища проводилось тест-системой с ограниченным набором определяемых микроорганизмов, что не позволяет нам описать микробиоценоз влагалища максимально подробно. В частности, не определялись вирусы и виды дрожжеподобных грибов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые предпринята попытка описания состава вагинальной микрофлоры у женщин, страдающих РС. Предварительные результаты свидетельствуют о сохранении состояния нормоценоза у большинства пациентов. Следует отметить, что обнаружены изменения в количественном составе микрофлоры в виде увеличения условно-патогенных микроорганизмов. В этой ситуации воздействие дополнительных факторов может привести к клиническим проявлениям вагинальной инфекции. В частности, таким условием следует рассматривать нейрогенное нарушение уродинамики. Безусловно, требуются дополнительные данные для определения взаимного влияния состава вагинальной микробиоты и уродинамических изменений на здоровье урогенитального тракта при РС.



Поступила / Received 16.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 18.09.2024

Принята в печать / Accepted 18.09.2024

Список литературы / References

- Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, Weinstock-Guttman B. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2024;403(10422): 183–202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01473-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01473-3).
- Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(4):988–1005. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001136>.
- Sparaco M, Carbone L, Landi D, Ingrassiotta Y, Di Girolamo R, Vitturi G et al. Assisted Reproductive Technology and Disease Management in Infertile Women with Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2023;37(10):849–866. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01036-1>.
- Moberg JY, Laursen B, Thygesen LC, Magyari M. Reproductive history of the Danish multiple sclerosis population: A register-based study. *Mult Scler*. 2020;26(8):902–911. <https://doi.org/10.1177/1352458519851245>.
- Houtchens MK, Edwards NC, Hayward B, Mahony MC, Phillips AL. Live birth rates, infertility diagnosis, and infertility treatment in women with and without multiple sclerosis: Data from an administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102541. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102541>.
- Тихоновская ОА, Кочеткова АЮ, Алифирова ВМ. Особенности репродуктивного здоровья женщин, больных рассеянным склерозом. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-1):26–31. https://doi.org/10.12737/article_59e85954b59223.59077292.
- Tikhonovskaya OA, Kochetkova AY, Alifirova VM. The features of reproductive health in women with multiple sclerosis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-1):26–31. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_59e85954b59223.59077292.

7. Хачанова НВ. Терапия рассеянного склероза и желание иметь ребенка – есть ли проблема выбора? *Практическая медицина*. 2019;17(7):18–27. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-18-27>.
8. Khachanova NV. Therapy of multiple sclerosis and the desire to have a baby – is there a problem of choice? *Practical Medicine*. 2019;17(7):18–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-7-18-27>.
9. Yazdani A, Ebrahimi N, Mirmosayyeb O, Ghajarzadeh M. Prevalence and risk of developing sexual dysfunction in women with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2023;23(1):352. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02501-1>.
10. Silva BA, Carnero Contentti E, Becker J, Carranza JI, Correa-Diaz PE, Galleguillos Goiry L et al. Latin American consensus recommendations on the risk of infections in people with multiple sclerosis treated with disease modifying drugs. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;77:104840. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104840>.
11. Боровиков ИО, Куценко ИИ, Булгакова ВП, Рубинина ЭР, Горринг ХИ, Воронов ВА. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки. *Медицинский совет*. 2020;(3):115–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>.
12. Borovikov IO, Kutsenko II, Bulgakova VP, Rubinina ER, Gorrinng HI, Voronov VA. Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(3):115–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>.
13. Назарова ВВ, Шипицына ЕВ, Герасимова ЕН, Савичева АМ. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):57–67. <https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67>.
14. Nazarova VV, Shipitsyna EV, Gerasimova EN, Savicheva AM. Criteria for diagnosis of bacterial vaginosis using the test Femoflor-16. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):57–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD66457-67>.
15. Честнова ТВ, Марийко АВ, Руднева АА. Бактериальный вагиноз (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;28(1):14–21. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-1-14-21>.
16. Chestnova TV, Mariyko AV, Rudneva AA. Bacterial vaginosis (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2021;28(1):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-1-14-21>.
17. Lechner-Scott J, Waubant E, Levy M, Hawkes C, Giovannoni G. Is multiple sclerosis a risk factor for infections?. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102184. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102184>.
18. Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M, Wagner Usn Mc CM, Minton N, Niemczyk S et al. Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:101982. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101982>.
19. Mesgarof MA, Fattahi MR, Hemmati Z, Iranmehr A, Azizi H, Rahimi S. Genitourinary Infectious Complications in Patients with Multiple Sclerosis and their Association with Disease Modifying Therapies. *Transl Res Urol*. 2022;4(2):98–103. <https://doi.org/10.22034/tru.2022.346350.1114>.
20. Коршунова ЕС, Юсупова ДГ, Зимин АА, Пятницкая ТМ, Зайцев АБ, Яцко КА и др. Валидация опросника по функциям тазовых органов (Questionnaire on pelvic organ function) у неврологических больных в России. *Андрология и генитальная хирургия*. 2023;24(1):90–99. Режим доступа: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-90-99>.
21. Korshunova ES, Yusupova DG, Zimin AA, Pyatnitskaya TM, Zaitsev AB, Yatsko KA et al. Validation of a questionnaire on pelvic organ function for neurological patients in Russia. *Andrology and Genital Surgery*. 2023;24(1):90–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-1-90-99>.
22. Минкина ГН, Бондаренко КР, Селихова МС, Солтыс ПА. Ренессанс вагинальной микрофлоры: смена клинических парадигм. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):303–308. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308>.
23. Minkina GN, Bondarenko KR, Selikhova MS, Soltys PA. Renaissance of the vaginal microbiota: reframing clinical paradigms. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):303–308. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308>.
24. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017;108(1):32–39. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.034>.
25. Тихомиров АЛ, Казенашев ВВ. Восстановление микрофлоры влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом. *Медицинский совет*. 2022;16(5):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.
26. Tikhomirov AL, Kazenashev VV. Evaluation of biomarkers in the studies of keloid tissue after laser therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(5):25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>.
27. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayaram A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. *mBio*. 2013;4(4):e00460-13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00460-13>.
28. Castelo-Branco A, Chiesa F, Conte S, Bengtsson C, Lee S, Minton N et al. Infections in patients with multiple sclerosis: A national cohort study in Sweden. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102420. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102420>.
29. Langer-Gould AM, Smith JB, Gonzales EG, Piehl F, Li BH. Multiple Sclerosis, Disease-Modifying Therapies, and Infections. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(6):e200164. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200164>.
30. Leung MW, Bazelier MT, Souverein PC, Uitdehaag BM, Klungel OH, Leufkens HG, Pajouheshnia R. Mapping the risk of infections in patients with multiple sclerosis: A multi-database study in the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink GOLD and Aurum. *Mult Scler*. 2022;28(11):1808–1818. <https://doi.org/10.1177/13524585221094218>.
31. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184–191. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2019.3365>.
32. Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Evans C, Marrie RA et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1050–1056. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317493>.
33. Ng HS, Zhu F, Zhao Y, Yao S, Lu X, Ekuma O et al. Adverse Events Associated With Disease-Modifying Drugs for Multiple Sclerosis: A Multiregional Population-Based Study. *Neurology*. 2024;102(3):e208006. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000208006>.
34. Krajnc N, Bsteh G, Berger T, Mares J, Hartung HP. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis: an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):753–773. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01224-9>.
35. Moiola L, Barcella V, Benatti S, Capobianco M, Capra R, Cinque P et al. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement. *Mult Scler*. 2021;27(3):331–346. <https://doi.org/10.1177/1352458520952311>.
36. Elgenidy A, Abdelhalim NN, Al-Kurdi MA, Mohamed LA, Ghoneim MM, Fathy AW et al. Hypogammaglobulinemia and infections in patients with multiple sclerosis treated with anti-CD20 treatments: a systematic review and meta-analysis of 19,139 multiple sclerosis patients. *Front Neurol*. 2024;15:1380654. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1380654>.
37. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, Stankiewicz J, Hersh CM. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;79:105009. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.105009>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Лузанова, М.И. Карпова, О.С. Абрамовских
 Концепция и дизайн исследования – Е.И. Лузанова, М.И. Карпова, О.С. Абрамовских
 Написание текста – Е.И. Лузанова
 Сбор, обработка, анализ материала – Е.И. Лузанова, Е.А. Четвернина
 Обзор литературы – Е.И. Лузанова
 Статистическая обработка – Е.И. Лузанова, С.В. Куприянов
 Редактирование – В.Ф. Долгушина, О.С. Абрамовских, М.И. Карпова
 Утверждение окончательного варианта статьи – М.И. Карпова, О.С. Абрамовских

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina I. Luzanova, Maria I. Karpova, Olga S. Abramovskikh
 Study concept and design – Ekaterina I. Luzanova, Maria I. Karpova, Olga S. Abramovskikh
 Text development – Ekaterina I. Luzanova

Collection, processing of material, material analysis – **Ekaterina I. Luzanova, Elena A. Chetvernina**

Literature review – **Ekaterina I. Luzanova**

Statistical processing – **Ekaterina I. Luzanova, Semen V. Kupriyanov**

Editing – **Maria I. Karpova, Olga S. Abramovskikh**

Approval of the final version of the article – **Maria I. Karpova, Olga S. Abramovskikh**

Информация об авторах:

Лузанова Екатерина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>; estrochikova@yandex.ru

Карпова Мария Ильинична, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой нервных болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>; kmi_2008@mail.ru

Абрамовских Ольга Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>; abramoschel@mail.ru

Долгушина Валентина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>; dolgushinavf@yandex.ru

Четвернина Елена Андреевна, старший преподаватель кафедры клинической лабораторной диагностики, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; elena45r@mail.ru

Куприянов Семен Вадимович, к.б.н., специалист отдела научной работы, преподаватель кафедры биохимии имени Р.И. Лифшица, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; младший научный сотрудник лаборатории экологии, генетики и охраны окружающей среды, Национальный исследовательский Томский государственный университет; 634050, Россия, Томск, проспект Ленина, д.36; <https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>; pfift@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina I. Luzanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>; estrochikova@yandex.ru

Maria I. Karpova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>; kmi_2008@mail.ru

Olga S. Abramovskikh, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>; abramoschel@mail.ru

Valentina F. Dolgushina, Cand. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>; dolgushinavf@yandex.ru

Elena A. Chetvernina, Senior Lecturer of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; elena45r@mail.ru

Semen V. Kupriyanov, Cand. Sci. (BioL), Manager of the Scientific Department, Lecturer at the Department of Biochemistry by R.I. Lifshitz, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; Junior Researcher of the Laboratory of Ecology, Genetics and Environmental Protection, National Research Tomsk State University; 36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8141-5547>; pfift@mail.ru

Железодефицитные состояния в гинекологии: эффективная коррекция периперационной анемии

М.А. Виноградова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9827-1922>, mary-grape@ya.ru

Д.С. Серебрянская², <https://orcid.org/0000-0001-8464-6789>, diaser@inbox.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснополянского; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а

Резюме

Железодефицитная анемия является одним из наиболее распространенных заболеваний среди женщин, и ее причины нередко ассоциированы с постгеморрагическими состояниями. Ведущая роль в генезе избыточных потерь железа у женщин принадлежит гинекологическим заболеваниям, требующим хирургического лечения. Анемия может препятствовать своевременному выполнению необходимой операции, а без устранения локальных причин кровопотери состояние больных и качество их жизни ухудшаются. В настоящее время анемия признана серьезным фактором риска для исхода хирургического лечения, который можно и нужно устранять. При этом заместительная гемотранфузионная терапия, ранее часто применявшаяся для быстрой коррекции анемии, не только не эффективна и дает временный эффект, но и сама может быть причиной таких грозных осложнений, как гемолиз, инфицирование, анафилаксия. Поэтому рекомендован подход, сочетающий диагностику и лечение анемии, уменьшение потери крови и улучшение общего состояния пациента. Такая тактика может снизить частоту осложнений примерно на 40%. В обзоре описаны основные особенности железодефицитной анемии в гинекологии и наиболее эффективные подходы к терапии. Раннее назначение современной ферротерапии внутрь позволяет проводить курсы необходимой продолжительности без побочных эффектов и не допустить тяжелых форм дефицита железа. Парентеральное введение карбоксимальтозата железа значительно сократило сроки лечения и улучшило его эффективность при тяжелой рецидивирующей и периперационной анемии. Своевременная коррекция анемии позволяет не только вовремя выполнить оперативное вмешательство при наличии показаний, но и снизить вероятность осложнений и улучшить качество жизни женщин.

Ключевые слова: железо, ферритин, гинекология, миома матки, аденомиоз, эндометриоз, обильные менструальные кровотечения, аномальные маточные кровотечения, карбоксимальтозат железа

Для цитирования: Виноградова МА, Серебрянская ДС. Железодефицитные состояния в гинекологии: эффективная коррекция периперационной анемии. *Медицинский совет*. 2024;18(17):66–72. <https://doi.org/10.21518/ms2024-470>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Iron deficiency conditions in gynaecology: Effective management of perioperative anaemia

Maria A. Vinogradova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9827-1922>, mary-grape@ya.ru

Diana S. Serebrienskaya², <https://orcid.org/0000-0001-8464-6789>, diaser@inbox.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopolsky; 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia

Abstract

Iron deficiency anaemia is one of the most common diseases among women, and is most often caused by posthemorrhagic conditions. Gynaecological diseases requiring surgical treatment play a determinant role in the genesis of heavy iron loss in women. Anaemia can prevent from the timely surgery, and failure to eliminate local causes of blood loss can deteriorate the patients' condition and quality of life. Anaemia is currently regarded as a serious risk factor for the outcomes of surgical treatment, which can and should be eliminated. At the same time, substitution transfusion that was previously often used to manage anaemia in less time is not only ineffective and has a temporary effect, but can itself cause such serious complications as haemolysis, infection, anaphylaxis. Therefore, it is recommended to apply an approach that combines diagnosis and treatment of anaemia, reduces blood loss and improves the general condition of patients. This approach can lead to about 40% reduction in the incidence of complications. The review summarizes the main features of iron deficiency anaemia in gynaecology and the most effective approaches to therapy. Early onset of modern oral ferrotherapy allows to assign treatment courses of required duration without side effects and prevents severe iron deficiency. Parenteral administration of iron carboxymaltose has significantly reduced the duration of treatment and improved its effectiveness in severe recurrent and perioperative anaemia. Timely management of anaemia allows not only to perform surgical intervention in time, when indicated, but also to reduce the likelihood of complications and improve the women's quality of life.

Keywords: iron, ferritin, gynaecology, uterine fibroids, adenomyosis, endometriosis, heavy menstrual bleeding, abnormal uterine bleeding, iron carboxymaltose

For citation: Vinogradova MA, Serebriyskaya DS. Iron deficiency conditions in gynaecology: Effective management of perioperative anaemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(17):66–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-470>.

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

ВВЕДЕНИЕ

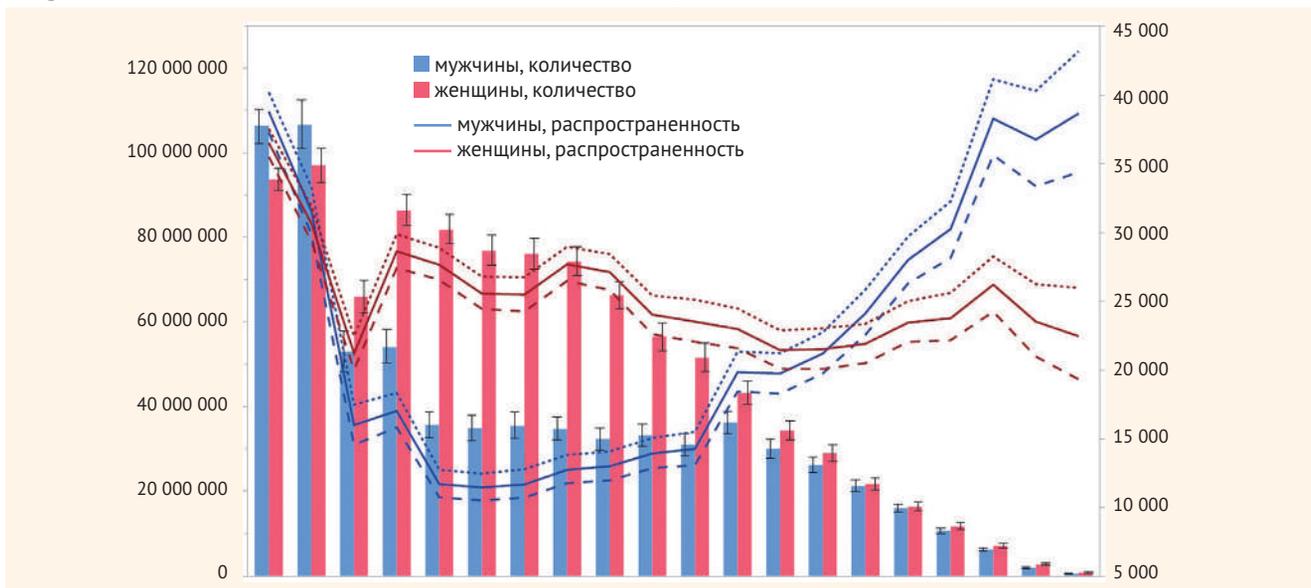
Железодефицит (ЖД) представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире: несмотря на полное понимание этиологии и патогенеза, а также доступность эффективной терапии, частота его встречаемости за последние годы снизилась незначительно [1]. Железодефицитная анемия (ЖДА) может развиваться в любом возрасте как у мужчин, так и у женщин. Однако женщины репродуктивного возраста наиболее подвержены этому заболеванию. На *рис. 1* представлена частота встречаемости анемии среди населения. Репродуктивные факторы риска формируют дополнительные физиологические потребности в железе у женщин в сравнении с мужчинами.

Особое внимание в настоящее время уделяется взаимосвязи между ЖД и гинекологическими заболеваниями, т. к. основной причиной повышенного расхода железа у женщин является хроническая кровопотеря [2]. В репродуктивном возрасте и постменопаузе постгеморрагические состояния часто возникают вследствие локальных структурных заболеваний матки, нередко требующих оперативного лечения. Избыточная менструальная кровопотеря (обильные менструальные кровотечения – ОМК) и ациклические аномальные маточные кровотечения (АМК) при отсутствии эффективной терапии неизбежно приводят к ЖД. По статистике, не менее трети больных страдают анемией перед оперативным вмешательством [3]. У гинекологических больных распространенность ЖДА достигает 50% [4].

В настоящее время анемия признана серьезным фактором риска для исхода хирургического лечения, который можно и нужно устранять. При этом заместительная гемотранфузионная терапия, ранее часто применявшаяся для быстрой коррекции ЖДА, не только не эффективна и дает временный эффект, но и сама может быть причиной таких грозных осложнений, как гемолиз, инфицирование, анафилаксия. Поэтому рекомендован подход, сформулированный как менеджмент крови пациента (МКП): диагностика и лечение анемии, уменьшение потери крови и улучшение общего состояния пациента. Тактика оптимизации состояния пациентов перед операцией может снизить частоту осложнений примерно на 40% [5]. Ключевым посылом рекомендаций ICCAMS является необходимость комплексного подхода к диагностике, коррекции и мониторингу анемии у хирургических пациентов на всех этапах периоперационного периода [4]. У подавляющего большинства больных, перенесших большую операцию (80–90%), диагностируется послеоперационная ЖДА, которая влияет на сроки реабилитации и общее состояние пациента [6]. Ранее основным методом коррекции ЖДА в послеоперационном периоде были трансфузии эритроцитсодержащих сред. По современным данным, уменьшение частоты гемотрансфузий улучшает отдаленные результаты и повышает выживаемость больных [7]. Представленные данные подчеркивают необходимость превентивного подхода и применения наиболее эффективных схем терапии ЖДА при наблюдении гинекологических больных.

● **Рисунок 1.** Распространенность анемии в зависимости от возраста и пола [1]

● **Figure 1.** Prevalence of anaemia stratified by age and gender [1]



- **Таблица.** Особенности разных видов железодефицитных состояний [8]
- **Table.** Features of different types of iron deficiency conditions [8]

Показатель	Гемоглобин	Ферритин	Насыщение трансферрина	MCV	Гипохромия эритроцитов
Латентный железодефицит	Норма (120 г/л и более)	Менее 30 нг/мл	Норма (17,8–43,3%)	Норма (80–100 fL)	Редко
Функциональный железодефицит	Норма (120 г/л и более)	30 нг/мл и более	Снижено (менее 17–20%)	Норма (80–100 fL)	Да (более 5%)
Железодефицитная анемия	Менее 120 г/л	Менее 30 нг/мл	Снижено (менее 17–20%)	Снижен (менее 80–83 fL)	Значительно (более 10%)

ДИАГНОСТИКА

Обследование женщин репродуктивного возраста на предмет ЖД необходимо проводить рутинно, особенно при наличии гинекологических заболеваний. При этом недостаточно исследовать только гемоглобин и сывороточное железо. В *таблице* представлены основы диагностики железодефицитных состояний. Концентрация сывороточного ферритина – основа диагностики ЖД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотрим основные факторы, способствующие развитию ЖД в контексте гинекологических заболеваний. Длительные и обильные менструации приводят к значительной потере крови, что может исчерпать запасы железа в организме. Выделяют две основные группы причин кровопотери: структурная патология женской репродуктивной системы и функциональные изменения. Структурная патология (миома матки, аденомиоз, полип эндометрия и др.) может увеличивать объем и длительность менструального кровотечения (ОМК) или приводить к межменструальным АМК. Взаимосвязи эндометриоза, в частности аденомиоза, и миомы матки с хронической ЖДА не всегда уделяется достаточно внимания, нередко потенциальный риск игнорируется самими женщинами и даже медицинскими работниками. При этом ЖДА может сохраняться годами, эффект от лечения может быть временным и неполным [8]. При наличии показаний к оперативному вмешательству постгеморрагическая анемия может затруднить его выполнение. Нередко формируется некий «порочный круг», когда рецидивирующие кровотечения невозможно прекратить, не выполнив операцию, а хирургическое лечение вынужденно откладывается по причине анемии. ЖД при ОКМ часто остается нераспознанным примерно у 60% женщин, при этом у 25% имеет место ЖДА [9]. Кроме того, эндометриоз различной локализации, миома матки и онкогинекологические заболевания сопровождаются хроническим воспалением, что также препятствует усвоению железа при приеме внутрь. Хроническое асептическое воспаление возникает в результате длительного воздействия различных факторов, включая гормональные изменения, хронические инфекции и механические повреждения. Например, при эндометриозе происходит постоянный иммунный ответ и выделение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- α [10]. Это приводит к активации макрофагов и Т-лимфоцитов, что поддерживает воспалительную

реакцию. Исследования показывают, что хроническое воспаление связано с оксидативным стрессом, который может вызывать повреждение ДНК, увеличивая риск мутаций и, следовательно, канцерогенеза [11]. Хроническое воспаление в области таза приводит к изменению клеток и может способствовать их пролиферации [12]. Хроническая кровопотеря в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) – более редкая, но чрезвычайно важная причина ЖДА. Опухоли ЖКТ могут длительно существовать бессимптомно. При исключении гинекологической патологии в случае персистирующей ЖДА обязательным является полное эндоскопическое исследование ЖКТ [13].

Другие состояния, сопровождающиеся снижением усвоения железа, это гастродуодениты, целиакия, применение некоторых препаратов (ингибиторы протонной помпы). Отдельный фактор риска ЖДА – перенесенные бариатрические вмешательства [14]. Такие пациенты должны профилактически получать препараты железа, иначе ЖД неизбежен, т. к. изменяется анатомия желудка и тонкого кишечника, что влияет на всасывание питательных веществ. Желудочное шунтирование может снижать секрецию соляной кислоты, что приводит к снижению абсорбции железа и повышению риска ЖДА. Кроме того, витамин B12 и фолат играют ключевую роль в метаболизме железа. После бариатрических операций может наблюдаться дефицит и этих витаминов, что может способствовать развитию ЖД и комбинированных форм анемии. Многие из этих факторов сосуществуют в клинической практике, чем усугубляют тяжесть ЖД и затрудняют эффективную его коррекцию. Выявление хотя бы одного из них диктует необходимость мониторинга показателей обмена железа, чтобы предотвратить развитие серьезных осложнений и не допустить снижения качества жизни пациенток.

РОЛЬ ГЕПСИДИНА

Периоперационная ЖДА отличается от классического ЖД [3], а соответственно, стандартные подходы в виде длительной пероральной ферротерапии не являются оптимальными в данной группе больных. Сочетание воздействия первичных факторов, приведших к потере железа, с воспалением или хирургической стрессовой реакцией запускает иммунную реакцию в организме, что приводит к глубоким изменениям в транспорте железа. Гепсидин контролирует всасывание железа в кишечнике и мобилизацию железа из макрофагов и печени. При повышенных уровнях гепсидина усвоение железа уменьшается, что

может приводить к развитию ЖДА [15]. При повышении уровня гепсидина происходит деградация ферропортина, что приводит к снижению уровня свободного железа в крови [16]. Стандартная ферротерапия внутрь не всегда позволяет эффективно корректировать ЖД. Внутривенные препараты железа могут обойти «блок гепсидина», вызванный воспалением, и пополнить внутриклеточные запасы железа. После внутривенного лечения железом концентрация гемоглобина быстро увеличивается, при этом эффект на 50% становится очевидным через 3 дня, на 75% – через 2 нед., а максимальный ответ – через 4 нед. при истинной железодефицитной анемии; многие пациенты сообщают о сопутствующих улучшениях самочувствия [17].

ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА В ОПЕРАТИВНОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

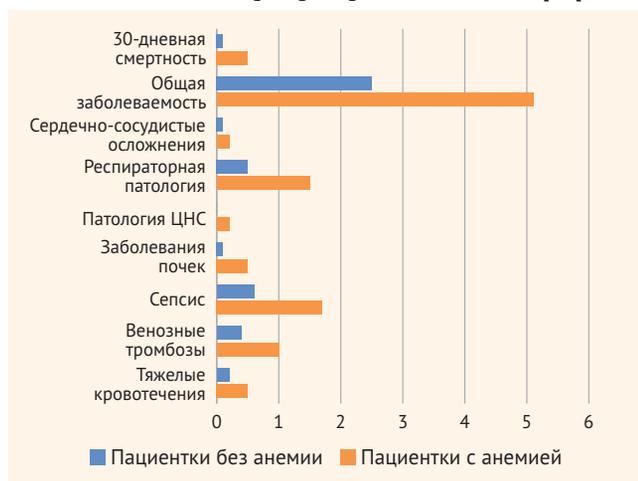
Пред- и послеоперационная анемия является независимым фактором риска осложнений как в случае планового, так и экстренного вмешательства. На *рис. 2* представлены основные виды послеоперационных осложнений в оперативной гинекологии. Периоперационная ЖДА отличается тем, что сроки для ее коррекции резко ограничены, поэтому требования к ферротерапии для восстановления запасов железа у хирургических пациентов должны быть более строгими, а протоколы коррекции – более четкими для скорейшего достижения результата и улучшения прогноза больных.

При недостаточном эффекте не только снижается качество жизни, но и повышается частота таких грозных осложнений, как сепсис, тромбозы, ухудшается восстановление, повышается вероятность трансфузии и даже возрастает риск послеоперационной смерти [18].

Таким образом, назначение КМЖ при планировании оперативного вмешательства в стационаре является единственным эффективным видом лечения периоперационной ЖДА тяжелой степени и средней степени тяжести. В целом применение терапии КМЖ позволяет при

● **Рисунок 2.** Основные виды осложнений после гинекологических операций на основании анализа историй болезни 12 836 женщин, перенесших оперативные вмешательства [19]

● **Figure 2.** Major types of complications after gynaecologic surgery based on the review of medical histories of 12,836 women undergoing surgical interventions [19]



наличии показаний проводить вмешательство в кратчайшие сроки и не допускать развития осложнений.

В послеоперационном периоде своевременная коррекция анемии не менее важна, т. к. ЖД может затруднить заживление, увеличить риск инфицирования и замедлить восстановление после операции. Рекомендации по коррекции ЖДА отражают принципы менеджмента крови пациента (МКП) по лечению анемии перед операцией и минимизации потери крови во время операции. Рекомендации по коррекции ЖДА у женщин с ОМК соответствуют столпу 1 рекомендаций МКП в хирургии, подчеркивая необходимость коррекции предоперационной анемии [20]. Минимизация кровопотери отражает так называемый второй столп МКП. В случае ОМК это будет включать лечение основной причины избыточной менструальной кровопотери. 55 клинических рекомендаций проанализировано на предмет взаимосвязи ЖД и ОМК. Интересным представляется факт, что многие руководства по ведению ОМК признают важность лечения анемии, но отсутствует консенсус относительно скрининга на ЖД и ферротерапии. Следовательно, ЖДА, ассоциированная с ОМК, с высокой вероятностью будет недостаточной своевременно диагностирована и недолечена.

Основными методами терапии ЖД в гинекологии являются:

1. Прием препаратов железа внутрь.
2. Парентеральное введение препаратов железа.
3. Терапия, стимулирующая эритропоэз (в случае тяжелых форм, в сочетании с ферротерапией).
4. Трансфузии эритроцитарной массы при тяжелой анемии и острой кровопотере.

Препараты железа для приема внутрь являются основой терапии нетяжелых форм ЖДА. Это простой и эффективный способ лечения анемии у амбулаторных пациентов со стабильным состоянием и слабой выраженностью анемического синдрома. Доступно несколько видов пероральных препаратов железа, все они в определенной степени способствуют достижению эффекта, сроки наступления которого могут варьировать. Препараты сульфата железа хорошо известны как эффективный способ коррекции ЖДА. Но высокая частота побочных эффектов нередко создавала сложности для проведения полноценных курсов терапии. Создание новой молекулы с пролонгированным высвобождением железа позволило снизить риск осложнений терапии, сохранив эффективность. А добавление к сульфату железа фолиевой кислоты в составе одной таблетки упростило схемы профилактики и терапии ЖДА и позволило сократить время достижения эффекта [21]. Оптимизация переносимости обеспечивает максимальную приверженность терапии, что очень важно при неустранимой кровопотере вследствие ОМК, а соответственно, при рецидивирующей анемии [22].

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

Внутривенное введение препаратов железа является основой предоперационного лечения ЖДА, поскольку оно обеспечивает лучшую коррекцию ЖД и более быстрое восполнение запасов по сравнению с пероральным

приемом железа [23]. Несомненным фаворитом последнего десятилетия является карбоксималтозат железа (КМЖ). Его применение создало абсолютно революционный подход к терапии ЖДА, даже у пациентов, имевших в анамнезе реакции непереносимости других парентеральных препаратов железа [24]. Появилась возможность в кратчайшие сроки без применения повторных трансфузий компонентов крови улучшить самочувствие женщины, стабилизировать лабораторные показатели и улучшить исходы оперативного лечения. Кардинально изменилось качество жизни женщин с ОМК/АМК, у которых максимальные схемы ферротерапии внутрь не позволяли достигнуть эффекта. КМЖ представляет собой высокомолекулярное железосодержащее соединение, которое обеспечивает стабильное и безопасное поступление железа в организм. В отличие от традиционных солей железа КМЖ обладает низкой частотой побочных эффектов и высокой биодоступностью [25]. Дозировка может зависеть от степени дефицита железа и массы тела. Обычно начальная доза составляет 1 000 мг в виде 15-минутной инфузии¹. Основной подход к назначению ферротерапии зависит от сроков планирования операции. Большинство экспертов рекомендуют парентеральную форму железа в случае, если до оперативного вмешательства осталось менее 6 нед. Именно назначение КМЖ в данном случае может привести к наиболее полному и быстрому эффекту. Если же подготовительный этап составляет более 6 нед. и диагностирована легкая степень анемии с минимальными клиническими проявлениями анемического синдрома, возможно назначение ферротерапии внутрь.

Появление КМЖ значительно оптимизировало прогноз больных с периоперационной анемией и в целом эффективность лечения ЖДА у женщин репродуктивного возраста [27].

КМЖ имеет благоприятный профиль безопасности с низкой частотой побочных эффектов, что делает возможным его назначение в амбулаторном режиме без госпитализации в круглосуточный стационар. КМЖ так же эффективен, как сахарат железа в коррекции предоперационной ЖДА у пациенток с ОМК. Преимуществами являются более быстрое достижение эффекта коррекции ЖДА, пополнение запасов железа и сокращение визитов в медицинские учреждения [27]. Общая схема ведения больных ЖДА при планировании оперативного вмешательства представлена на рис. 3 и включает в себя обязательный скрининг анемии (исследование общего анализа крови, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом, СРБ). В случае выявления снижения концентрации гемоглобина менее 120 г/л причины анемии должны быть уточнены до операции. Выявление снижения ферритина менее 30 нг/мл даже при нормальной концентрации гемоглобина требует скорейшего начала ферротерапии, наиболее часто перорально. Анемические состояния, сопровождающиеся повышением ферритина более 100 нг/мл, требуют расширенного консилиума с участием гематолога. При исключении иной этиологии анемии и невозможности

исключить хроническое воспаление (СРБ более 5 мг/л) показано парентеральное назначение КМЖ, при среднетяжелой и тяжелой форме анемии – возможно в сочетании с препаратом эритропоэтина с целью достижения эффекта в кратчайшие сроки и минимизации осложнений.

Ранняя послеоперационная коррекция анемии также имеет важное значение для оптимизации восстановления пациента и снижения риска осложнений. В послеоперационном периоде в течение первых суток необходима оценка гемоглобина в сравнении с исходной концентрацией. В случае снижения гемоглобина менее 100 г/л показано назначение КМЖ [3].

ПРЕВЕНТИВНЫЙ ПОДХОД

Для снижения риска развития ЖДА у женщин с гинекологическими заболеваниями важно проводить профилактические мероприятия [4].

1. До операции:

- скрининг на предмет анемии всем пациентам, поступающим на плановые хирургические вмешательства;
- начинать лечение анемии как можно раньше, не менее чем за 4 нед. до операции;
- при тяжелой анемии и невозможности коррекции в короткие сроки следует рассмотреть отсрочку операции.

2. Интраоперационное ведение:

- минимизировать интраоперационную кровопотерю;
- рассматривать выполнение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов при ожидаемой повышенной кровопотере;
- избегать необоснованных трансфузий аллогенных эритроцитов.

3. Ведение в послеоперационном периоде:

- продолжить терапию анемии в послеоперационном периоде;
- рассмотреть применение препаратов железа, эритропоэтина, в исключительных случаях – переливание эритроцитов;
- мониторировать показатели гемоглобина и корректировать лечение.

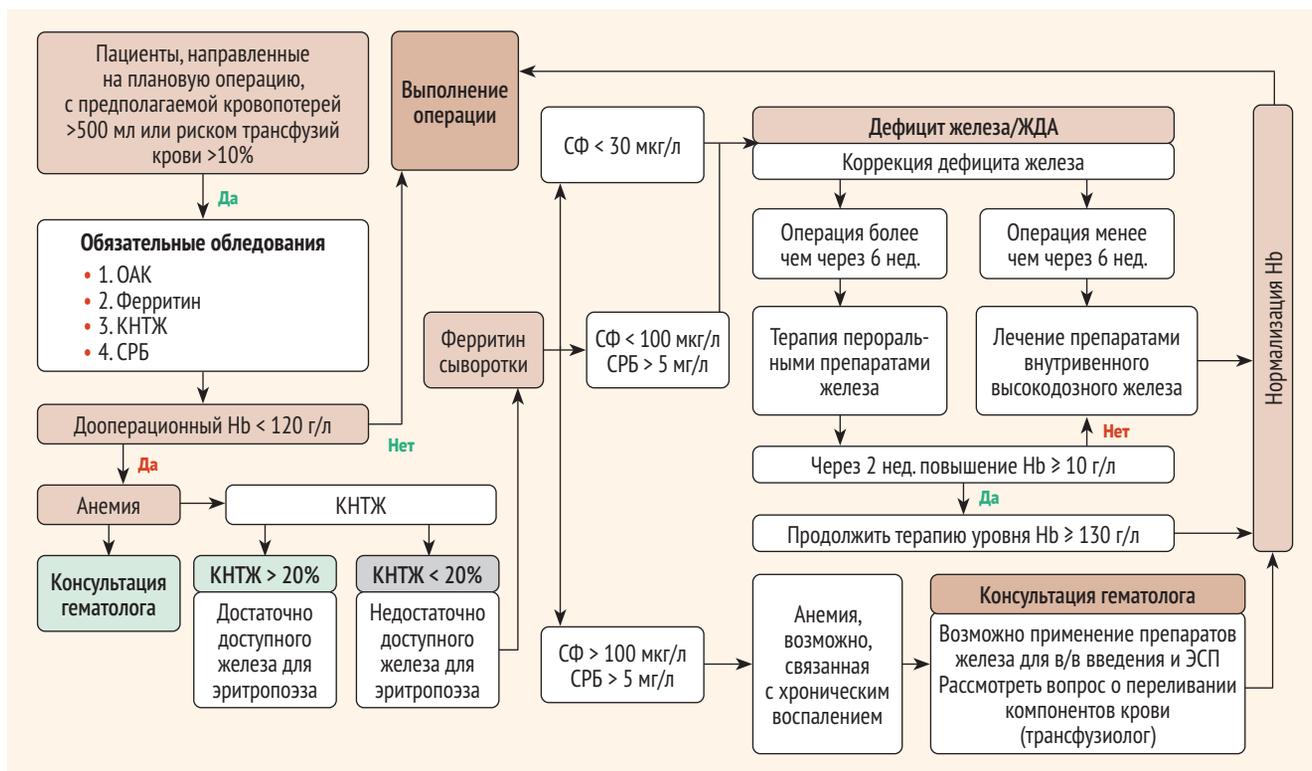
4. Аудит и улучшение качества:

- рекомендуется регулярно анализировать данные по анемии и гемотрансфузиям;
- внедрять протоколы и алгоритмы для оптимизации менеджмента анемии.

В ведении гинекологических пациенток хирургического профиля должна принимать участие мультидисциплинарная команда специалистов [29]. Особая тактика с ранним назначением КМЖ применяется в онкологии, что значительно повышает возможности сопроводительной терапии и улучшает общий прогноз больных [30]. Для оптимальных результатов лечения необходима преемственность амбулаторной и стационарной службы. В частности, в большинстве случаев введение парентеральных препаратов железа должно проводиться в условиях дневного стационара, консультативно-диагностического центра или женской консультации.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Железа карбоксималтозат (раствор для внутривенного введения 50 мг/мл). Рег. уд. №: ЛСР-008848/10.

- Рисунок 3. Схема лечения железодефицитной анемии при планировании оперативного вмешательства [3, 28]
- Figure 3. Iron-deficiency anaemia treatment regimens for patients planning surgery [3, 28]



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Программа профилактики и терапии железодефицитных состояний у женщин с гинекологическими заболеваниями является комплексной. Мониторинг показателей обмена железа должен рутинно проводиться в данной, особенно подверженной ЖД, когорте больных. Раннее назначение хорошо переносимых препаратов для приема внутрь при легких формах ЖД и своевременный переход на парентеральные формы ферротерапии – залог эффективности лечения и неременное условие для своевременного проведения гинекологического оперативного вмешательства с минимальным количеством осложнений. КМЖ зарекомендовал себя как наиболее эффективное

средство для коррекции периоперационной анемии у гинекологических больных. Он обладает хорошей переносимостью и высокой эффективностью у женщин с ЖДА, готовящихся к хирургическим вмешательствам, а также позволяет достигнуть скорейшего восстановления в послеоперационном периоде. Ранняя диагностика и назначение пероральной ферротерапии на доклиническом этапе ЖД, своевременное выполнение оперативного вмешательства и применение КМЖ в правильно подобранной дозировке – ключевые аспекты успешной терапии ЖДА в оперативной гинекологии.

Поступила / Received 05.08.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2024
 Принята в печать / Accepted 13.09.2024

Список литературы / References

- Safiri S, Kolahi AA, Noori M, Nejadghaderi SA, Karamzad N, Bragazzi NL et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):185. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01202-2>.
- Доброхотова ЮЭ, Кузнецова ОВ. Железодефицитная анемия в акушерско-гинекологической практике. *Акушерство и гинекология.* 2016;(8):10–15. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.8.10-15>. Dobrokhotova YuE, Kuznetsova OV. Iron deficiency anemia in obstetric and gynecological practice. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2016;(8):10–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.8.10-15>.
- Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233–247. <https://doi.org/10.1111/anae.13773>.
- Shander A, Corwin HL, Meier J, Auerbach M, Bisbe E, Blitz J et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg.* 2023;277(4):581–590. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005721>.
- McNally SA. A new guideline for the perioperative management of patients with anaemia. *Br J Hosp Med.* 2023;84(2):1–4. <https://doi.org/10.12968/hmed.2022.0552>.
- Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia.* 2018;73(11):1418–1431. <https://doi.org/10.1111/anae.14358>.
- Goodnough LT, Maggio P, Hadhazy E, Shieh L, Hernandez-Boussard T, Khari P, Shah N. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion.* 2014;54(10):2753–2759. <https://doi.org/10.1111/trf.12723>.
- Mirza FG, Abdul-Kadir R, Breyman C, Fraser IS, Taher A. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(9):727–736. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1502081>.
- Munro MG. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(3):275–277. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13180>.
- Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M et al. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. *Fertil Steril.* 2023;119(5):746–750. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.03.006>.
- Samimi M, Pourhanifeh MH, Mehdizadehkashi A, Eftekar T, Asemi Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based

- on gene expression. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):19384–19392. <https://doi.org/10.1002/jcp.28666>.
12. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022;379:e070750. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>.
 13. Szpakowski JL, Tucker LY. Iron deficiency and symptoms in women aged 20–49 years and relation to upper gastrointestinal and colon cancers. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000947. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2022-000947>.
 14. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O’Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg.* 2022;46(4):729–751. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06394-9>.
 15. Galy B, Conrad M, Muckenthaler M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2024;25(2):133–155. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00648-1>.
 16. Ebea-Ugwuanyi PO, Vidyasagar S, Connor JR, Frazer DM, Knutson MD, Collins JF. Oral iron therapy: Current concepts and future prospects for improving efficacy and outcomes. *Br J Haematol.* 2024;204(3):759–773. <https://doi.org/10.1111/bjh.19268>.
 17. Neef V, Baumgarten P, Noone S, Piekarski F, Triphaus C, Kleinerüschkamp A et al. The impact of timing of intravenous iron supplementation on preoperative haemoglobin in patients scheduled for major surgery. *Blood Transfus.* 2022;20(3):188–197. <https://doi.org/10.2450/2021.0058-21>.
 18. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9800):1396–1407. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61381-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61381-0).
 19. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, Jamali FR. Impact of Preoperative Anaemia and Blood Transfusion on Postoperative Outcomes in Gynaecological Surgery. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0130861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130861>.
 20. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021;38(1):201–225. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01564-y>.
 21. Leary A, Barthe L, Clavel T, Sanchez C, Issiakhem Z, Paillard B, Edmond JM. Iron Pharmacokinetics in Women with Iron Deficiency Anaemia Following A Single Oral Dose of a Novel Formulation of Tardyferon (Prolonged Release Ferrous Sulphate). *Drug Res.* 2017;67(11):647–652. <https://doi.org/10.1055/s-0043-113636>.
 22. Leung TW, Damodaran P, Torres R, Chuncharunee S, Chu MY, Gamilla Z et al. Expert consensus on improving iron deficiency anemia management in obstetrics and gynecology in Asia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;163(2):495–509. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14804>.
 23. DeLoughery TG, Jackson CS, Ko CW, Rockey DC. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(8):1575–1583. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.046>.
 24. Elmes JB, Moore DC, Pineda-Roman M. Successful Ferric Carboxymaltose Desensitization in a Patient with Prior Reactions to Intravenous Iron Therapies. *Am J Ther.* 2024;31(2):e205–e206. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001614>.
 25. Seçilmiş S, Iskender D, Candir BA, Bozan E, Yaman S, Ulu BU et al. Efficacy of intravenous iron carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia due to heavy menstrual bleeding: a single-center experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(10):3487–3492. https://doi.org/10.26355/eurrev_202205_28843.
 26. Bellad MB, Patted A, Derman RJ. Is It Time to Alter the Standard of Care for Iron Deficiency/Iron Deficiency Anemia in Reproductive-Age Women? *Biomedicines.* 2024;12(2):278. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020278>.
 27. Lee S, Ryu KJ, Lee ES, Lee KH, Lee JJ, Kim T. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for the treatment of preoperative anemia in patients with menorrhagia: An open-label, multicenter, randomized study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(4):858–864. <https://doi.org/10.1111/jog.13893>.
 28. Драпкина ОМ (ред). *Алгоритмы ведения пациентов с железodefицитной анемией на этапе оказания ПМСП.* М.: Видокс; 2021. 4 с. Режим доступа: http://общество-хирургов.рф/upload/algorithm_vedeniya_pacientov_s_zhelezodeficitnoj_anemiej_na_ehtape_okazaniya_pmsp.pdf.
 29. Abeyisiri S, Chau M, Richards T. Perioperative Anemia Management. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(1):8–16. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697933>.
 30. Hofmann A, Aapro M, Fedorova TA, Zhiburt YB, Snegovoy AV, Kaganov OI et al. Patient blood management in oncology in the Russian Federation: Resolution to improve oncology care. *J Cancer Policy.* 2022;31:100315. <https://doi.org/10.1016/j.jcpc.2021.100315>.

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, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского; 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а; diaser@inbox.ru

Information about the authors:

Maria A. Vinogradova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academician I.A. Kassirsky and Academician 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, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after Academician V.I. Krasnopolsky; 22a, Pokrovka St., Moscow, 101000, Russia; diaser@inbox.ru

Доказательная медицина: индол-3-карбинол и ресвератрол при состояниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека

Е.В. Енькова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

О.В. Хоперская, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

С.В. Шамарин, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

В.В. Енькова, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

А.В. Асеев, <https://orcid.org/0009-0008-4033-516X>, al-aseev@mail.ru

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Из всех видов рака женской репродуктивной системы рак шейки матки имеет наибольшее социальное значение ввиду того, что поражает молодых пациенток, часто даже еще не выполнивших репродуктивную функцию, и является третьей по значимости причиной смерти от рака. Учитывая отсутствие этиотропной терапии вируса папилломы человека и ассоциированных с вирусом заболеваний, высокоэффективных методов медикаментозной терапевтической поддержки и золотого стандарта лечения, кроме деструктивных и эксцизионных методов, представляется целесообразным рассмотреть применение нутриентов, обладающих антиканцерогенным действием при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени как в дополнение к выжидательной тактике, так и при применении аблативных методов лечения, а также их адьювантное назначение при облигатном предраке. На основании отечественных и зарубежных литературных источников из электронных баз PubMed, CyberLeninka, Elibrary в обзоре представлены данные о применении транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваниях. Комбинация из двух взаимно дополняющих антиканцерогенных антиоксидантов – индол-3-карбинола, обладающего преимущественно антипролиферативным действием, и транс-ресвератрола, восстанавливающего клеточные механизмы апоптоза, – комплексно воздействует на патогенетические механизмы вирус-индуцированного патологического процесса: доказанно снижает экспрессию онкогенов E6 и E7, повышает экспрессию белков – супрессоров опухолей p53, pRb, PTEN и снижает – маркеров пролиферации PCNA и Ki-67. Комбинация 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг транс-ресвератрола для профилактики персистенции папилломавирусной инфекции и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий обладает впечатляющим потенциалом, однако необходимы дальнейшие исследования для подбора наиболее эффективных схем применения.

Ключевые слова: индол-3-карбинол, ресвератрол, транс-ресвератрол, рак шейки матки, папилломавирусная инфекция, цервикальные неоплазии, CIN

Для цитирования: Енькова ЕВ, Хоперская ОВ, Шамарин СВ, Енькова ВВ, Асеев АВ. Доказательная медицина: индол-3-карбинол и ресвератрол при состояниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Медицинский совет.* 2024;18(17):74–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-398>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evidence-based medicine: Indole-3-carbinol and resveratrol in human papillomavirus-associated conditions

Elena V. Enkova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-8885-1587>, enkova@bk.ru

Olga V. Khoperskaya, <https://orcid.org/0000-0003-4199-8156>, khoperskaya88@bk.ru

Stanislav V. Shamarin, <https://orcid.org/0000-0002-9259-180X>, shamarin-med@yandex.ru

Valeria V. Enkova, <https://orcid.org/0000-0002-3383-5755>, enkova_lera@mail.ru

Alexander V. Aseev, <https://orcid.org/0009-0008-4033-516X>, al-aseev@mail.ru

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Of all types of cancer in the female reproductive system, cervical cancer has the greatest social significance due to its impact on young patients, often even those who have not yet completed their reproductive function, and it is the third leading cause of cancer-related death. Considering the lack of etiological therapy for human papillomavirus and associated diseases, the high demand for effective methods of medical therapeutic support, and the absence of a gold standard treatment apart from destructive and excisional methods, it seems reasonable to consider the use of nutrients with anticancer effects in the treatment of low-grade cervical intraepithelial neoplasia both as an addition to the watchful waiting strategy

and in the use of ablative treatment methods, as well as their adjuvant appointment in the case of obligatory precancer. Based on domestic and foreign literature sources from electronic databases such as PubMed, CyberLeninka, and Elibrary, this review presents data on the use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases. The combination of two mutually complementary anticancer antioxidants – indole-3-carbinol, which primarily has antiproliferative effects, and trans-resveratrol, which restores cellular apoptosis mechanisms, comprehensively affects the pathogenetic mechanisms of the virus-induced pathological process: it has been proven to reduce the expression of oncogenes E6 and E7, increase the expression of tumor suppressor proteins – p53, pRb, PTEN, and decrease markers of proliferation PCNA and Ki-67. The combination of 200 mg of indole-3-carbinol and 60 mg of trans-resveratrol for the prevention of persistent papillomavirus infection and the treatment of cervical intraepithelial neoplasia has impressive potential; however, further research is needed to determine the most effective application schemes.

Keywords: indole-3-carbinol, resveratrol, trans-resveratrol, cervical cancer, papillomavirus infection, cervical neoplasia, CIN

For citation: Enkova EV, Khoperskaya OV, Shamarin SV, Enkova VV, Aseev AV. Evidence-based medicine: Indole-3-carbinol and resveratrol in human papillomavirus-associated conditions. *Meditinskij Sovet*. 2024;18(17):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-398>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Росстата, численность населения Российской Федерации в 2023 г. уменьшилась на 244 000 граждан, составив 146,2 млн чел. При сохраняющихся трендах и возможной реализации пессимистичных прогнозов к 2046 г. она может снизиться до 130 млн чел¹. Одной из основных причин данной демографической ситуации является низкая рождаемость. В настоящее время в абсолютных числах рождаемость составляет немногим более 1,2 млн в год, хотя в 2014–2015 гг. приближалась к 2 млн. Основная причина – последствия «русского креста» 1990-х гг. – резкого спада рождаемости в непростое для страны время. Но не только социальными, экономическими и историческими проблемами обусловлена текущая демографическая яма. Важно учитывать влияние актуальных проблем в здравоохранении. Онкозаболеваемость является одной из главных проблем современного общества и одной из ведущих причин смертности в мире. В частности, по данным журнала *Global Burden Disease*, за последние 30 лет уровень смертности от рака увеличился вдвое по сравнению с данными на 1990 г. [1].

Из всех видов рака женской репродуктивной системы рак шейки матки имеет наибольшее социальное значение ввиду того, что поражает молодых пациенток, часто даже еще не выполнивших репродуктивную функцию, и является 3-й по значимости причиной смерти от рака [2]. Смертность от рака шейки матки в 2022 г., по данным *Globocan*, составила 4 на 100 000 женщин репродуктивного возраста. По данным *Global Cancer Observatory*, среди европейских стран Россия является лидером по числу вновь выявленных случаев заболевания в возрастной категории до 29 (4,4 на 100 000 населения) и 34 лет (7 на 100 000 населения), в то время как средние мировые показатели составляют соответственно всего 1 и 2 случая на 100 000 населения. В 2022 г. заболеваемость раком шейки матки в Российской Федерации составила 126,87 на 100 000 населения [3].

Распространенность вируса папилломы человека (ВПЧ) – доказанной и основной причины рака шейки матки и ассоциированных с ним предраковых заболеваний среди сексуально активной молодежи – крайне высока, что является следствием отсутствия вакцинации и рискованного полового поведения [4, 5]. Невзирая на то что цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1-й степени (CIN I) не является облигатным предраком и его регресс происходит в 30–60% случаев, персистирующая папилломавирусная инфекция приводит к прогрессии до CIN III в 10–30% случаев, а переходу в инвазивный рак – в 1,5% [6]. Предраковые состояния сопряжены с хирургическим лечением, приводящим к укорочению цервикального канала, а следовательно, к повышению частоты преждевременных родов, что усугубляет и без того неблагоприятно складывающуюся демографическую обстановку [7–12].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, лечение CIN – исключительно хирургическое. Однако эксцизия выполняется вслепую, и, несмотря на прописанную рекомендациями глубину иссечения цервикальных тканей в зависимости от типа зоны трансформации, проблема резидуальных поражений остается актуальной. Даже при отсутствии положительного края резекции инфицированные ВПЧ клетки, расположенные глубоко в криптах, а также в кольпоскопически неизменных клетках эпителиального покрова экзоцервикса, являются патофизиологической основой для рецидива неоплазии. Регенерация эпителия после деструкции может провоцировать переход латентной формы ВПЧ в активную [13]. Ввиду вышесказанного в клиническую практику необходимо внедрение безопасных и доступных вариантов консервативного терапевтического воздействия, способствующего элиминации ВПЧ, а также адъювантной терапии при невозможности избежать эксцизионного лечения, которое по возможности необходимо проводить щадяще² [14–17].

¹ Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282>.

² Проект в номинации «Оргздрав 2023. Лидеры отрасли» Стратегические решения по охране здоровья населения. Профилактика рака шейки матки в возрасте до 30 лет. Режим доступа: <https://congress.orgzdrav.com/cases/38>.

Поскольку в настоящий момент нет вирулицидных препаратов, непосредственно влияющих на ВПЧ (за исключением превентивной вакцинации), необходимо всесторонне рассматривать новые методы терапии, позволяющие улучшить исходы среди пациенток, инфицированных ВПЧ. Из имеющихся вариантов терапевтического воздействия большие надежды были возложены на иммуномодуляторы, подтвердившие свою эффективность в исследованиях и одобренные к применению в отечественных клинических рекомендациях [18]. Однако исследования по ним обладают низким уровнем доказательности, и их применение в клинической практике может быть сопряжено с нежелательными побочными явлениями, описанными в инструкциях к препаратам. На практике применение иммуномодуляторов, к сожалению, не всегда позволяет достичь желаемого эффекта. Недостаточная эффективность иммуномодуляторов, вероятно, обусловлена способностью ВПЧ уклоняться от иммунного надзора. Вирус подавляет реакции интерферона, необходимые для клеточного иммунного ответа, вызывает снижение презентации антигена (Т-клеточный ответ), способствует устойчивости к апоптозу и иммортализирует клетку-хозяина. Отсутствие гибели или лизиса эпителиоцитов является основным фактором ускользания от иммунной системы макроорганизма [19].

Стоит учитывать, что значимую роль в приверженности пациенток к курсу терапии играет рациональный подбор лекарственной формы, кратности приема и курсовой длительности лечения, что не всегда возможно при выборе вагинальной формы суппозитория. Также после оперативного лечения предрака шейки матки невозможно своевременное назначение вагинальной формы препарата. Актуальным направлением исследований является поиск новых препаратов и нутриентов, обладающих противоопухолевой активностью [20, 21].

В наши дни фитомедицина уже получила прочную доказательную базу. Ряд биологически активных веществ, таких как индол-3-карбинол (I3C), куркумин, галловая кислота, ресвератрол (RES), эпигаллокатегин-3-галлат, берберин и кверцетин, рассматриваются как потенциальные терапевтические средства для профилактики и даже лечения рака шейки матки за счет проапоптогенного, антиангиогенного, иммуномодулирующего, противовоспалительного эффекта [22–31]. В качестве биологически активных добавок на отечественном рынке представлены комбинации природных субстанций, в которых компоненты усиливают действие друг друга. В частности, в литературе имеются множественные свидетельства эффективности в превенции и антиканцерогенном действии в отношении рака шейки матки I3C и RES, а также препаратов, содержащих оба эти компонента.

ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ

I3C – это биологически активное соединение, природный антиоксидант, впервые выделенный из растений семейства крестоцветных (брокколи, кочанная и цветная капуста). Его открытие связано с исследованиями,

направленными на изучение антиканцерогенных свойств растительных соединений, когда было замечено, что у людей, потребляющих большое количество этих овощей, реже встречались некоторые виды рака [32]. Впервые I3C был выделен в 1960-е гг. Он находится в различных крестоцветных овощах, которые содержат глюкозинолаты – предшественники I3C. Наиболее богатыми источниками являются брокколи, брюссельская, белокочанная, краснокочанная, цветная капуста, кале, кресс-салат, репа.

I3C находит применение в лечении гинекологических заболеваний, связанных с нарушением метаболизма эстрогенов, в частности, эффективен при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии [33]. В работе H. Hu et al. было показано защитное действие I3C в отношении овариального резерва за счет антиоксидантной активности, а также ингибирования активации примордиальных фолликулов [34]. В период пандемии SARS-CoV-2 были раскрыты противовирусные свойства I3C [35, 36]. В статье, опубликованной в журнале «Медицинский совет», было освещено успешное совместное использование I3C в сочетании с RES для профилактики заболеваний, ассоциированных с ВПЧ [37]. Но наиболее доказан потенциал I3C в лечении и профилактике рака. В исследовании, опубликованном на сайте NCBI, показано, что I3C и его производное 3,3'-дииндолилметан обладают способностью останавливать пролиферацию в раковых клетках молочной железы и простаты [38]. В работе, проведенной на базе ведущих онкологических центров страны, рассматривалась противоопухолевая активность I3C в отношении клеток рака молочной железы *in vitro*. Было показано, что I3C ингибирует пролиферацию и миграцию раковых клеток, при этом никак не влияя на культуру здоровых клеток молочной железы, что делает его перспективным и безопасным агентом для противораковой терапии [39].

Описана эффективность I3C против аногенитальных кондилом, а также при лечении цервикальных неоплазий низкой степени [37, 40]. Проапоптогенный и антиангиогенные эффекты доказаны при местном использовании 3,3'-дииндолилметана в течение 3 мес. для лечения цервикальных неоплазий 1-й и 2-й степени: в исследовании И.И. Куценко и др. регресс гистологической картины CIN I был доказан у 98,3% пациенток, ПЦР-негативация (методом полимеразной цепной реакции) ВПЧ – у 91,5% исходно инфицированных пациенток [40]. В августе 2000 г. группой исследователей из США в журнале *Gynecologic Oncology* были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования, целью которого было оценить эффективность I3C в сравнении с плацебо в лечении предрака шейки матки. Так, 27 ВПЧ-позитивных участниц исследования с гистологически подтвержденным по результатам биопсии CIN II–III были случайным образом распределены на три группы: в первой группе (n = 8) пациенткам назначали I3C в дозе 200 мг *per os* в течение 12 нед., во второй (n = 9) – 400 мг, в третьей (n = 10) – плацебо. По истечении 12 нед. проводили оценку ВПЧ-статуса и контрольную биопсию. Результаты исследования показали, что группа, получавшая I3C в любой

суточной дозе, демонстрировала статистически значимое излечение от CIN по сравнению с группой, принимавшей плацебо: ни у одного пациента в группе плацебо не наблюдалась полная регрессия CIN. У 47% пациентов в группах I3C наблюдалась полная регрессия на основании данных 12-недельной биопсии. В работе был отмечен еще один механизм действия I3C – дозозависимая модуляция иммунного ответа за счет изменения соотношения метаболитов эстрогенов α -гидроксиэстрона 2 и 16: I3C повышает уровень α -гидроксиэстрона 2 [41].

В исследовании Д.Ю. Кругловой и др. 65 пациенткам с субклиническими формами папилломавирусной инфекции и CIN дополнительно к хирургическим методам лечения CIN назначали рекомбинантный интерферон- α 2 и препарат иммуноглобулина в свечах в дозе 1 млн ЕД в 2 приема вагинально. Терапия пациентов основной группы была усилена приемом I3C перорально в суточной дозе 400 мг в течение 12 нед. с первого дня после проведения деструкции. По полученным данным кольпоскопии, ПЦР-исследования ВПЧ и цитологического исследования установлено достоверное повышение эффективности (85,9% против 69,1% в группе контроля) комплексного лечения папилломавирусных поражений шейки матки добавлением I3C в состав терапии [42].

Механизм антиканцерогенного действия I3C подробно раскрыт в ряде работ. Активируя экспрессию гена – супрессора опухолевого роста PTEN, I3C противостоит клеточной адгезии, возможности инвазии, способности к метастазированию. Кроме того, основной метаболит дииндолилметан повышает активность цитохрома CYP1A1 и снижает экспрессию онкопротеина ВПЧ E7, модулирует активность провоспалительных факторов, снижая транскрипционную активность субъединицы ядерного фактора каппа В (NF- κ B) [43]. Под воздействием I3C снижается выработка макрофагами провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , интерлейкина (IL) 6, -12, -12, -23, интерферона- γ [44]. Доказано снижение экспрессии ряда провоспалительных генов [45, 46]. Группой ученых из Египта экспериментально было показано снижение экспрессии генов, стимулирующих клеточный цикл, таких как CDK4/6 и P27 [47]. I3C значительно ингибирует активность теломеразы в раковых клетках, снижает секрецию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), оксида азота (NO), IL-6 и матриксных металлопротеиназ, проявляя антиангиогенную активность [48]. В то же время в клеточной линии раковых клеток I3C повышал уровни активных форм кислорода и экспрессию проапоптотических белков (Bax и Bim), снижая активность антиапоптотических (Bcl-2 и Bcl-xL) [49].

Механизм противодействия ВПЧ подробнейшим образом изложен в работе исследователей из США и Мексики. Известно, что онкотрансформирующий потенциал ВПЧ обусловлен синтезом клеткой-хозяином продуктов вирусных генов E6 и E7 [50]. Вирусный онкопротеин E6 связывается с транскрипционным фактором p53, что приводит к его деградации, а следовательно, неконтролируемой пролиферации клеток [51]. E7, взаимодействуя с белком – регулятором клеточного цикла pRb, инактивирует

его, останавливая клеточный цикл при переходе от G1-к S-фазе и заставляя клетку бесконтрольно делиться [6]. Клетка-хозяин может убиквитинировать E6 и E7 посредством фермента, конъюгирующего убиквитин UBE2L3, экспрессия которого зависит от активности AhR (Aryl hydrocarbon Receptor – рецептор ароматических углеводородов) – лиганд-зависимого белка-рецептора, связанного с пролиферацией и дифференцировкой клеток, регуляцией генов, ответственных за иммунитет и циркадные ритмы, развитие опухоли и метастазирование. Белок UBE2L3 способствует убиквитинированию и деградации p53, связывая ВПЧ E6 и E6-ассоциированный связывающий белок (E6AP). При высоком уровне UBE2L3 p53 не убиквитинируется, поскольку комплекс ВПЧ E6 + E6AP + p53 не образуется. I3C является гетероциклическим соединением и за счет способности выступать донором и акцептором водородных связей является естественным лигандом для AhR, его агонистом [52]. Он способствует активации AhR и уменьшению пролиферации клеток посредством индукции матричной РНК UBE2L3, что ведет к убиквитинированию ВПЧ E7 и его разрушению, вызывая снижение пролиферативной активности и ограничение жизнеспособности инфицированных ВПЧ клеток [53].

Группой ученых из Мексики были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению эффекта I3C на жизнеспособность и инвазивные свойства раковых клеток в условиях *in vitro* [54]. I3C был добавлен в различных концентрациях к культурам раковых клеток шейки матки, молочной железы и гепатомы, оценивалось влияние на жизнеспособность клеток, миграцию, инвазивные свойства, а также целостность митохондрий в клеточных линиях. Все протестированные клеточные линии показали дозозависимое снижение канцерогенных свойств и изменение мембранного потенциала митохондрий после обработки I3C.

Исследование, проведенное S. Pani et al., посвящено оценке параметров эффекта Варбурга в клетках HeLa после воздействия природных фитохимикатов: оценивались уровни глюкозы, лактата и пировиноградной кислоты, а также влияние куркумина, кверцетина, I3C и RES на клеточную выживаемость и миграцию клеток. Калориметрическая оценка показала, что все соединения снижают уровень лактата и пировиноградной кислоты в клетках HeLa. Также фитоконпоненты обладают цитотоксической активностью, способствуя снижению жизнеспособности и способности к миграции клеток рака шейки матки [55].

РЕСВЕРАТРОЛ

Еще одним значимым биологически активным соединением, обладающим значимой доказательной базой в отношении противоопухолевой активности, является RES (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен) – природный полифенол, фитоэстроген из класса фитоалексинов, производное стильбенов. Он привлек к себе значительное внимание в последнее десятилетие благодаря широкому спектру терапевтических свойств с высоким профилем безопасности [56]. RES является активатором сиртуинов

SIRT1 и SIRT3, оказывает опосредованное воздействие на белки семейства FOXO, контролирующие экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы, активно изучаемые в контексте антиэйджинга.

Антиканцерогенное действие RES показано во множестве исследований *in vitro* и *in vivo* против рака шейки матки, кожи, молочной железы, предстательной железы, толстой кишки, печени, яичников, легких, назофарингеального рака [57–61]. В исследованиях с использованием клеточных линий рака шейки матки при воздействии RES сообщалось о снижении пролиферации, остановке клеточного цикла, активации апоптоза и аутофагии. Приведены доказательства снижения уровней онкобелков E6 и E7, а также усиления активности p53 и ферментов, инициирующих апоптоз. Именно индукция апоптоза является основным механизмом, благодаря которому RES используют в качестве одного из способов терапии и профилактики рака шейки матки [62–65]. Данные научных исследований показывают, что RES способен воздействовать на определенные сигнальные молекулы (EGFR, VEGFR, PKC, JNK, ERK, NF-κB и STAT3), участвующие в пролиферации и выживании клеток рака шейки матки, и ингибировать их [29, 66]. Помимо индукции апоптоза, RES препятствует инвазии, подавляя способность клеток рака шейки матки к миграции, специфически воздействуя на митоген-активируемую белковую киназу-3 и снижая уровень металлопротеиназ [66–71].

В исследовании, проведенном китайскими учеными X. Nao et al., было изучено воздействие комплекса RES с гидроксипропил-β-циклодекстрином на антиопухолевую активность в мышинной модели рака шейки матки. Результаты продемонстрировали снижение экспрессии онкогенов E6 и E7 и восстановление экспрессии и синтеза P53 и Rb1 [62]. В работе, совместно проведенной группой ученых из Индии и США, была показана способность RES подавлять вирусный онкоген E6 и VEGF, а также активность ядерного антигена пролиферирующих клеток PCNA [72]. В исследовании H. Xiong et al. также доложено о снижении экспрессии маркеров пролиферации PCNA и Ki-67 [61].

Также *in vitro* китайскими учеными было показано, что RES усиливает противораковое действие цисплатина на клетки SiHa, активируя соответствующий антиоксидантный путь SIRT3. Являясь потенциальным синергетическим агентом, RES может быть полезным при лечении рака шейки матки [73]. Одновременное применение обоих растительных экстрактов описано после хирургической деструкции клинических проявлений ВПЧ низкого онкогенного риска – аногенитальных кондилом в качестве противорецидивной терапии. Нутриенты объединены в биологически активную добавку Имастон (АО «Аквион», Россия), содержащую 200 мг I3C и 60 мг транс-ресвератрола в одной капсуле [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно резюмировать следующие эффекты I3C и транс-ресвератрола, важные в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. По данным

вышеприведенных исследований с высоким уровнем доказательности, I3C обладает действием:

- антипролиферативным, активируя экспрессию гена – супрессора опухолевого роста PTEN, ингибируя активность теломеразы в раковых клетках и повышая уровень белка UBE2L3;
- противовоспалительным, снижая выработку макрофагами провоспалительных цитокинов и препятствуя образованию 16α-гидроксиэстрогена;
- антиангиогенным за счет снижения секреции VEGF, NO, IL-6 и матричных металлопротеиназ;
- проапоптогенным, повышая экспрессию проапоптотических белков и снижая активность антиапоптотических.

Эффективность терапевтического потенциала I3C доказана в борьбе со всем разнообразием клинических проявлений ВПЧ, начиная от аногенитальных кондилом, заканчивая дисплазией тяжелой степени, а также в элиминации вируса из макроорганизма.

RES подавляет патологическую пролиферацию, ингибируя сигнальные пути факторов роста, снижая уровни экспрессии E6-, E7-онкобелков, обладает проапоптогенной активностью, повышая экспрессию p53 и ингибируя белки, подавляющие апоптоз. Он также стимулирует аутофагию и снижает уровень металлопротеиназ, снижая риск метастазирования.

Учитывая приведенные данные, представляется целесообразным применение данного сочетания нутриентов в составе комплекса мероприятий, направленных на профилактику персистирующей инфекции и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий легкой степени (как в дополнение к выжидательной тактике в течение 18–24 мес., так и при применении аблативных методов лечения), а также их адьювантное назначение при облигатном предраке с целью предупреждения рецидивов заболевания.

Имастон, содержащий 200 мг I3C и 60 мг транс-ресвератрола, комплаентен при длительном применении (в течение 3–6 мес.) за счет пероральной формы, что минимизирует отказ пациенток от терапии, встречающийся при рекомендации длительного применения вагинальных форм, а также не приводит к дисбиотическим состояниям вагинального микробиома. Компоненты препарата продемонстрировали способность подавлять пролиферацию клеток, инфицированных ВПЧ, а также нормализовывать подавленный апоптоз, что приводит к снижению риска персистенции ВПЧ и прогрессии цервикальной неоплазии в рак шейки матки. Таким образом, Имастон положительно влияет на клеточный цикл и обладает потенциалом профилактического и лечебного средства при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, значимо расширяя возможности акушера-гинеколога и повышая терапевтическую эффективность вторичной профилактики цервикального рака. Однако необходимы дальнейшие исследования для подбора наиболее эффективных схем применения.



Поступила / Received 17.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.07.2024
Принята в печать / Accepted 18.07.2024

- Murray CJL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. *Nat Med*. 2022;28(10):2019–2026. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01990-1>.
- Shafabakhsh R, Reiter RJ, Aschner M, Mirzaei H, Asemi Z. Resveratrol and Cervical Cancer: A New Therapeutic Option. *Mini Rev Med Chem*. 2023;23(2):159–169. <https://doi.org/10.2174/1389557522666220128155525>.
- Шахзадова АО, Старинский ВВ, Лисичникова ИВ. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
Shakhzadova AO, Starinsky VV, Lisichnikova IV. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology*. 2023;22(5):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
- Енькова ЕВ, Хоперская ОВ, Енькова ВВ, Карпова ДВ. Распространенность ВПЧ в популяции женщин города Воронежа. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;(4):42–45. https://doi.org/10.46393/27826392_2022_4_42.
Enkova EV, Khoperskaya OV, Enkova VV, Karpova DV. The prevalence of HPV in the population of women of Voronezh. *Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections*. 2022;(4):42–45. (In Russ.) https://doi.org/10.46393/27826392_2022_4_42.
- Енькова ЕВ, Киселева ЕВ, Хоперская ОВ, Шамарин СВ, Духанина ЕС, Сенцова ЕЯ. Вакцинация против вируса папилломы человека – основополагающий фактор профилактики рака шейки матки (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(2):181–194. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9>.
Enkova EV, Kiseleva EV, Khoperskaya OV, Shamarin SV, Dukhanina ES, Sentsova EYa. Vaccination against human papillomavirus is a fundamental factor in the prevention of cervical cancer (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(2):181–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-2-0-9>.
- Хоперская ОВ, Енькова ЕВ, Киселева ЕВ, Шамарин СВ, Сенцова ЕЯ. Диагностические маркеры персистенции вируса папилломы человека и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):242–248. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-242-248>.
Khoperskaya OV, Enkova EV, Kiseleva EV, Shamarin SV, Sentsova EYa. Diagnostic markers of human papillomavirus persistence and progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21-1):242–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-242-248>.
- Athanasiou A, Veroniki AA, Efthimiou O, Kalliala I, Naci H, Bowden S et al. Comparative effectiveness and risk of preterm birth of local treatments for cervical intraepithelial neoplasia and stage IA1 cervical cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1097–1108. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00334-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00334-5).
- Hashiramoto S, Kinjo T, Tanaka SE, Arai W, Shimada M, Ashikawa K et al. Vaginal Microbiota and Pregnancy Outcomes of Patients with Conization Histories. *J Womens Health*. 2023;32(3):375–384. <https://doi.org/10.1089/jwh.2022.0440>.
- Lieb JA, Mondal A, Lieb L, Fehm TN, Hampl M. Pregnancy outcome and risk of recurrence after tissue-preserving loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(4):1137–1143. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06760-5>.
- Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, Yang Y. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(1):74–81. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1463206>.
- Monti M, D'Aniello D, Scopelliti A, Tibaldi V, Santangelo G, Colagiovanni V et al. Relationship between cervical excisional treatment for cervical intraepithelial neoplasia and obstetrical outcome. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(2):233–246. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.20.04678-X>.
- Pandraklakis A, Thomakos N, Prodromidou A, Oikonomou MD, Papanikolaou IG, Vlachos DG et al. The Conundrum of Prematurity and Pregnancy Outcomes after Fertility Sparing Treatment Modalities for Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Folia Med*. 2020;62(3):453–461. <https://doi.org/10.3897/folmed.62.e48736>.
- Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T et al. Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(6):347–356. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70108-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70108-2).
- Хоперская ОВ, Енькова ЕВ, Енькова ВВ, Хатунцев АВ, Карпова ДВ, Обернихин Ки, Селютин АА. Профилактика рака шейки матки у молодых женщин. В: XXXV Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». Москва, 6–9 июня 2023 г. М.: МЕДИ Ивент; 2023. С. 11–12. Режим доступа: https://mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/nr2023-abstracts.pdf.
- Хоперская ОВ. Скрининг рака шейки матки: акцент на предиктивности. В: Тезисы IV общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Отцовские чтения». Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 г. М.: StatusPraesens; 2022. С. 51–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/viveyz>.
- Хоперская ОВ. Оптимизация цервикального скрининга. В: Тезисы III общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Отцовские чтения». Санкт-Петербург, 12–13 ноября 2021 г. М.: StatusPraesens; 2022. С. 76–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pkllmu>.
- Хоперская ОВ, Киселева ЕВ, Енькова ЕВ, Туровский ЯА. Управление развитием системы органосохраняющего подхода в лечении предрака шейки матки. В: Труды Четырнадцатой международной конференции. Москва, 27–28 сентября 2021 г. М.; 2021. С. 1768–1771. <http://doi.org/10.25728/3253.2021.88.40.001>.
- Адамян ЛВ, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Баранов ИИ, Байрамова ГР и др. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки: клинические рекомендации. М.; 2020. 54 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1.
- Grabowska AK, Riemer AB. The invisible enemy – how human papillomaviruses avoid recognition and clearance by the host immune system. *Open Virol J*. 2012;6:249–256. <https://doi.org/10.2174/1874357901206010249>.
- Reyes-Hernández OD, Figueroa-González G, Quintas-Granados LI, Gutiérrez-Ruiz SC, Hernández-Parra H, Romero-Montero A et al. 3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):180. <https://doi.org/10.1186/s12935-023-03031-4>.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–35. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
- Shen J, Li J, Yu P, Du G. Research Status and Hotspots of Anticancer Natural Products Based on the Patent Literature and Scientific Articles. *Front Pharmacol*. 2022;13:903239. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.903239>.
- Gahtori R, Tripathi AH, Kumari A, Negi N, Paliwal A, Tripathi P et al. Anticancer plant-derivatives: deciphering their unexploited and therapeutic potential in molecular terms. *Futur J Pharm Sci*. 2023;9(1):14. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00465-5>.
- Dehelean CA, Marcovici I, Soica C, Mioc M, Coricovac D, Iurciuc S et al. Plant-Derived Anticancer Compounds as New Perspectives in Drug Discovery and Alternative Therapy. *Molecules*. 2021;26(4):1109. <https://doi.org/10.3390/molecules26041109>.
- Ge J, Ge X, Li H. Resveratrol inhibits Treg/Th17 mediated tumor immune escape in mice with cervical cancer. *Panminerva Med*. 2020. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.20.03900-2>.
- Einbond LS, Zhou J, Wu HA, Mbazor E, Song G, Balick M et al. A novel cancer preventative botanical mixture, TriCurin, inhibits viral transcripts and the growth of W12 cervical cells harbouring extrachromosomal or integrated HPV16 DNA. *Br J Cancer*. 2021;124(5):901–913. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01170-3>.
- Vieira IRS, Tessaro L, Lima AKO, Velloso IPS, Conte-Junior CA. Recent Progress in Nanotechnology Improving the Therapeutic Potential of Polyphenols for Cancer. *Nutrients*. 2023;15(14):3136. <https://doi.org/10.3390/nu15143136>.
- Cheng J, Xiang J, Wei L, Zheng T, Wu J. Metabolomic Profiling and Assessment of Phenolic Compounds Derived from Vitis davidii Foex Cane and Stem Extracts. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):14873. <https://doi.org/10.3390/ijms232314873>.
- Liu J, Nie S, Gao M, Jiang Y, Wan Y, Ma X et al. Identification of EPHX2 and RMI2 as two novel key genes in cervical squamous cell carcinoma by an integrated bioinformatic analysis. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):21260–21273. <https://doi.org/10.1002/jcp.28731>.
- Merlin JPI, Rupasinghe HPV, Dellaire G, Murphy K. Role of Dietary Antioxidants in p53-Mediated Cancer Chemoprevention and Tumor Suppression. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;9924328. <https://doi.org/10.1155/2021/9924328>.
- Hazafa A, Iqbal MO, Javaid U, Tareen MBK, Amna D, Ramzan A et al. Inhibitory effect of polyphenols (phenolic acids, lignans, and stilbenes) on cancer by regulating signal transduction pathways: a review. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(3):432–445. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02709-3>.
- Орлова СВ, Никитина ЕА, Карушина ЛИ, Пигарёва ЮА, Пронина ОЕ, Яценко ЕВ, Магомедова ХА. Индол-3-карбинол как потенциальный фактор антиканцерогенной защиты: позиция диетолога. *Медицинский алфавит*. 2020;(16):15–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-15-20>.
Orlova SV, Nikitina EA, Karushina LI, Pigaryova YuA, Pronina OE, Yatsenko EV, Magomedova Kh A. Indole-3-carbinol as potential factor in anticarcinogenic protection: nutritionist's position. *Medical Alphabet*. 2020;(16):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-15-20>.
- Хияева ВА. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. *Медицинский совет*. 2019;(13):154–158. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158>.
Khiyeva VA. Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy. *Meditsinskiy sovet*. 2019;(13):154–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-154-158>.
- Hu H, Li F, Zhu F, Li J, Wang S, He Z et al. Indole-3-carbinol ameliorates ovarian damage in female old mice through Nrf2/HO-1 pathway activation. *Biochem Pharmacol*. 2024;223:116193. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116193>.

35. Centofanti F, Alonzi T, Latini A, Spitalieri P, Murdocca M, Chen X et al. Indole-3-carbinol in vitro antiviral activity against SARS-Cov-2 virus and in vivo toxicity. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):491. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01280-2>.
36. Pennarossa G, Arcuri S, Pasquariello R, Gandolfi F, Maranesi M, Brevini TAL. Cruciferous vegetable-derived indole-3-carbinol prevents coronavirus cell egression mechanisms in tracheal and intestinal 3D in vitro models. *Phytochemistry.* 2023;212:113713. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2023.113713>.
37. Гусаков КИ, Назарова НМ, Абакарова ПР, Тарарыкова АА, Иванов ИА. Применение ресвератрола и индол-3-карбинола в качестве антипролиферативного метода профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. *Медицинский совет.* 2022;(16):151–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159>.
- Gusakov KI, Nazarova NM, Abakarova PR, Tararykova AA, Ivanov IA. Antiproliferative effects of resveratrol and indole-3-carbinol in HPV-associated diseases prevention. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(16):151–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-151-159>.
38. Williams DE. Indoles Derived From Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front Nutr.* 2021;8:734334. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.734334>.
39. Полозников АА, Муйжнек ЕЛ, Никулин СВ, Каприн АД, Ашрафян ЛА, Рожкова НИ, Лабазанова ПГ, Киселев ВИ. Противоопухолевая активность индол-3-карбинола в клетках рака молочной железы: фенотип – генетический паттерн – обращение ДНК-метилирования. *Биотехнология.* 2020;36(2):43–55. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/hhdqgt>. Poloznikov AA, Muzyhnek EL, Nikulin SV, Kaprin AD, Ashrafyan LA, Rozhkova NI, Labazanova PG, Kiselev VI. Antitumor activity of indole-3-carbinol in breast cancer cells: phenotype, genetic pattern, DNA methylation inversion. *Biotechnologiya.* 2020;36(2):43–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/hhdqgt>.
40. Куценко ИИ, Боровиков ИО, Горринг ХИ, Магай АС, Горбулина АА. Опыт клинического применения дииндолметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени. *Медицинский совет.* 2020;(3):25–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-25-31>.
- Kutsenko II, Borovikov IO, Gorrnging HI, Magay AS, Gorbulina AA. Experience of clinical use of diindolylmethane in the treatment of HPV-associated low-grade cervical lesions. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(3):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-25-31>.
41. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, Sepkovic DW, Schmidt-Grimminger D, Howell P et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIN. *Gynecol Oncol.* 2000;78(2):123–129. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5847>.
42. Круглова ДЮ, Цхай ВБ, Савченко АА. Оценка эффективности использования индол-3-карбинола в комплексной терапии у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. *Российский вестник акушерско-гинеколога.* 2011;11(5):63–66. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/5/031726-61222011514>.
- Kruglova DYU, Tskhai VB, Savchenko AA. Evaluation of the efficiency of using indole-3-carbinol in combination therapy in women with HPV-associated pathology of the cervix uteri. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2011;11(5):63–66. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2011/5/031726-61222011514>.
43. Ampofo E, Schmitt BM, Menger MD, Laschke MW. Targeting the Micro-circulation by Indole-3-carbinol and Its Main Derivate 3,3'-diindolylmethane: Effects on Angiogenesis, Thrombosis and Inflammation. *Mini Rev Med Chem.* 2018;18(11):962–968. <https://doi.org/10.2174/1389557518666180313100144>.
44. Mohammadi S, Memarian A, Sedighi S, Behnampour N, Yazdani Y. Immunoregulatory effects of indole-3-carbinol on monocyte-derived macrophages in systemic lupus erythematosus: A crucial role for aryl hydrocarbon receptor. *Autoimmunity.* 2018;51(5):199–209. <https://doi.org/10.1080/08916934.2018.1494161>.
45. Khan AS, Langmann T. Indole-3-carbinol regulates microglia homeostasis and protects the retina from degeneration. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):327. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01999-8>.
46. Peng C, Wu C, Xu X, Pan L, Lou Z, Zhao Y et al. Indole-3-carbinol ameliorates necroptosis and inflammation of intestinal epithelial cells in mice with ulcerative colitis by activating aryl hydrocarbon receptor. *Exp Cell Res.* 2021;404(2):112638. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112638>.
47. El-Daly SM, Gamal-Eldeen AM, Gouhar SA, Abo-Elfadl MT, El-Saeed G. Modulatory Effect of Indoles on the Expression of miRNAs Regulating G1/S Cell Cycle Phase in Breast Cancer Cells. *Appl Biochem Biotechnol.* 2020;192(4):1208–1223. <https://doi.org/10.1007/s12010-020-03378-8>.
48. Wang ML, Shih CK, Chang HP, Chen YH. Antiangiogenic activity of indole-3-carbinol in endothelial cells stimulated with activated macrophages. *Food Chem.* 2012;134(2):811–820. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.185>.
49. Lim HM, Park SH, Nam MJ. Induction of apoptosis in indole-3-carbinol-treated lung cancer H1299 cells via ROS level elevation. *Hum Exp Toxicol.* 2021;40(5):812–825. <https://doi.org/10.1177/0960327120969968>.
50. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol.* 2020;10:3116. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03116>.
51. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *J Oncol.* 2019;3257939. <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>.
52. Williams DE. Indoles Derived From Glucobrassicin: Cancer Chemoprevention by Indole-3-Carbinol and 3,3'-Diindolylmethane. *Front Nutr.* 2021;8:734334. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.734334>.
53. Arellano-Gutiérrez CV, Quintas-Granados LI, Cortés H, González Del Carmen M, Leyva-Gómez G, Bustamante-Montes LP et al. Indole-3-Carbinol, a Phytochemical Aryl Hydrocarbon Receptor-Ligand, Induces the mRNA Overexpression of UBE2L3 and Cell Proliferation Arrest. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(5):2054–2068. <https://doi.org/10.3390/cimb44050139>.
54. Baez-Gonzalez AS, Carrasco-Carrillo JA, Figueroa-Gonzalez G, Quintas-Granados LI, Padilla-Benavides T, Reyes-Hernandez OD. Functional effect of indole-3 carbinol in the viability and invasive properties of cultured cancer cells. *Biochem Biophys Rep.* 2023;35:101492. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101492>.
55. Pani S, Sahoo A, Patra A, Debata PR. Phytocompounds curcumin, quercetin, indole-3-carbinol, and resveratrol modulate lactate-cervicite level along with cytotoxic activity in HeLa cervical cancer cells. *Biotechnol Appl Biochem.* 2021;68(6):1396–1402. <https://doi.org/10.1002/bab.2061>.
56. Annaji M, Poudel I, Boddu SHS, Arnold RD, Tiwari AK, Babu RJ. Resveratrol-loaded nanomedicines for cancer applications. *Cancer Rep (Hoboken).* 2021;4(3):e1353. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1353>.
57. Yang MF, Yao X, Chen LM, Gu JY, Yang ZH, Chen HF et al. Synthesis and biological evaluation of resveratrol derivatives with anti-breast cancer activity. *Arch Pharm.* 2020;353(7):e2000044. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000044>.
58. PLoS ONE Editors. Expression of Concern: Resveratrol Enhances Antitumor Activity of TRAIL in Prostate Cancer Xenografts through Activation of FOXO Transcription Factor. *PLoS ONE.* 2019;14(9):e0223138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223138>.
59. Ashrafizadeh M, Rafiei H, Mohammadinejad R, Farkhondeh T, Samarghandian S. Anti-tumor activity of resveratrol against gastric cancer: a review of recent advances with an emphasis on molecular pathways. *Cancer Cell Int.* 2021;21(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01773-7>.
60. Nowicki A, Wawrzyniak D, Czajkowski M, Józkwiaik M, Pawlak M, Wierzchowski M et al. Enhanced biological activity of liposomal methylated resveratrol analog 3'-hydroxy-3,4,5,4'-tetramethoxystilbene (DMU-214) in 3D patient-derived ovarian cancer model. *Drug Deliv.* 2022;29(1):2459–2468. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2103210>.
61. Xiong H, Cheng J, Jiang S, Wen J, Jian Y, Wei L et al. The antitumor effect of resveratrol on nasopharyngeal carcinoma cells. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2019;24(5):961–970. <https://doi.org/10.2741/4761>.
62. Hao X, Sun X, Zhu H, Xie L, Wang X, Jiang N et al. Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin-Complexed Resveratrol Enhanced Antitumor Activity in a Cervical Cancer Model: *In Vivo* Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:573909. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.573909>.
63. Shen J, Li J, Yu P, Du G. Research Status and Hotspots of Anticancer Natural Products Based on the Patent Literature and Scientific Articles. *Front Pharmacol.* 2022;13:903239. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.903239>.
64. Liu Z, Li Y, She G, Zheng X, Shao L, Wang P et al. Resveratrol induces cervical cancer HeLa cell apoptosis through the activation and nuclear translocation promotion of FOXO3a. *Pharmazie.* 2020;75(6):250–254. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0386>.
65. Sun X, Fu P, Xie L, Chai S, Xu Q, Zeng L et al. Resveratrol inhibits the progression of cervical cancer by suppressing the transcription and expression of HPV E6 and E7 genes. *Int J Mol Med.* 2021;47(1):335–345. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4789>.
66. Nadile M, Retsidou MI, Gioti K, Beloukas A, Tsiiani E. Resveratrol against Cervical Cancer: Evidence from In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients.* 2022;14(24):5273. <https://doi.org/10.3390/nu14245273>.
67. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(9):1428–1447. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1263597>.
68. Wang P, Wu Q, Peng Q, Kang Z, Xiao S, Zheng P et al. Comparative analysis of the molecular mechanism of inhibiting proliferation and migration in cervical cancer HeLa cell by curcumin and resveratrol. *Nat Prod Res.* 2023;37(23):4032–4037. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2162517>.
69. Jiang J, Liu Z, Zhou X, Wang Z, Li F, Li M. Resveratrol Induces Apoptosis, Suppresses Migration, and Invasion of Cervical Cancer Cells by Inhibiting the Hedgehog Signaling Pathway. *Biomed Res Int.* 2022;8453011. <https://doi.org/10.1155/2022/8453011>.
70. Shin HJ, Han JM, Choi YS, Jung HJ. Pterostilbene Suppresses both Cancer Cells and Cancer Stem-Like Cells in Cervical Cancer with Superior Bioavailability to Resveratrol. *Molecules.* 2020;25(1):228. <https://doi.org/10.3390/molecules25010228>.
71. Chen X, Tian J, Zhao C, Wu Y, Li J, Ji Z et al. Resveratrol, a novel inhibitor of fatty acid binding protein 5, inhibits cervical cancer metastasis by suppressing fatty acid transport into nucleus and downstream pathways. *Br J Pharmacol.* 2024;181(11):1614–1634. <https://doi.org/10.1111/bpp.16308>.
72. Chatterjee K, Mukherjee S, Vanmanen J, Banerjee P, Fata JE. Dietary Polyphenols, Resveratrol and Pterostilbene Exhibit Antitumor Activity on an HPV E6-Positive Cervical Cancer Model: *An in vitro and in vivo* Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:352. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00352>.
73. Jiang B, Tian Q, Shu C, Zhao J, Xue M, Zhu S. Resveratrol Enhances the Anti-Cancer Effects of Cis-Platinum on Human Cervical Cancer Cell Lines by Activating the SIRT3 Relative Anti-Oxidative Pathway. *Front Pharmacol.* 2022;13:916876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.916876>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Енькова**

Написание текста – **О.В. Хоперская**

Обзор литературы – **А.В. Асеев, В.В. Енькова, С.В. Шамарин**

Анализ материала – **О.В. Хоперская, С.В. Шамарин**

Редактирование – **Е.В. Енькова, А.В. Асеев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Enkova**

Text development – **Olga V. Khoperskaya**

Literature review – **Alexander V. Aseev, Valeria V. Enkova,**

Stanislav V. Shamarin

Material analysis – **Olga V. Khoperskaya, Stanislav V. Shamarin**

Editing – **Elena V. Enkova, Alexander V. Aseev**

Информация об авторах:

Енькова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; enkova@bk.ru

Хоперская Ольга Викторовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; smv250587@mail.ru

Шамарин Станислав Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; SPIN-код: 8443-0285; shamarin-med@yandex.ru

Енькова Валерия Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; SPIN-код: 9847-2967; enkova_lera@mail.ru

Асеев Александр Вадимович, студент лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; al-aseev@mail.ru

Information about the authors:

Elena Vladimirovna Enkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova@bk.ru

Olga V. Khoperskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; smv250587@mail.ru

Stanislav V. Shamarin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; shamarin-med@yandex.ru

Valeria V. Enkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; enkova_lera@mail.ru

Alexandr V. Aseev, Student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; al-aseev@mail.ru

Роль препаратов прогестерона в профилактике преждевременных родов: современный взгляд на проблему

А.З. Хашукоева^{1✉}, azk@mail.ru, М.И. Агаева¹, Т.Н. Савченко¹, З.А. Агаева², М.В. Бурденко¹, Ю.И. Лобачева¹

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

² Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

Резюме

Несмотря на значительные достижения здравоохранения, преждевременные роды являются актуальной проблемой современного акушерства. Причины преждевременных родов многообразны: так, восходящая инфекция может провоцировать начало маточных сокращений, укорочение шейки матки, с последующим инфицированием плодных оболочек, околоплодных вод и в редких случаях самого плода. В большинстве случаев инфекционно-воспалительный процесс является этиопатогенетическим фактором истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), одной из распространенных причин поздних выкидышей и преждевременных родов. Наиболее критическими сроками для развития ИЦН является промежуток между 14-й и 20-й нед. гестации. Пациенткам с ИЦН, а также беременным группы высокого риска рекомендована динамическая УЗ-цервикометрия 1 раз в 7–14 дней в период с 16-й до 24-й нед. Согласно рекомендациям большинства профессиональных сообществ, всем беременным показано проведение рутинной трансвагинальной цервикометрии в ходе 2-го ультразвукового скрининга для своевременного формирования групп риска и оптимизации тактики ведения. Для профилактики преждевременных родов используют следующие группы лекарственных препаратов: микронизированный прогестерон, блокаторы медленных кальциевых каналов, β-адреномиметики, а также нестероидные противовоспалительные препараты. Использование препаратов прогестерона в профилактике преждевременных родов порождает множество дискуссий. Так, наличие нескольких форм прогестерона и различные способы введения определяют сложности медикаментозной терапии. Единственным препаратом прогестерона, разрешенным к использованию после 20-й нед. гестации является микронизированный прогестерон. Вагинальный микронизированный прогестерон высокоэффективен при профилактике преждевременных родов, позволяет значительно снизить неонатальную смертность и улучшить исходы младенческой заболеваемости.

Ключевые слова: преждевременные роды, вагинальный прогестерон, истмико-цервикальная недостаточность, гиперандрогения, шейка матки

Для цитирования: Хашукоева АЗ, Агаева МИ, Савченко ТН, Агаева ЗА, Бурденко МВ, Лобачева ЮИ. Роль препаратов прогестерона в профилактике преждевременных родов: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет.* 2024;18(17):82–85. <https://doi.org/10.21518/ms2024-492>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of progesterone preparations in the prevention of premature birth: a modern view of the problem

Asiyat Z. Khashukoyeva^{1✉}, azk@mail.ru, Madina I. Agayeva¹, Tatyana N. Savchenko¹, Zoya A. Agayeva², Marina V. Burdenko¹, Yulia I. Lobacheva¹

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

² Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Abstract

Despite significant progress achieved in healthcare, preterm birth is an urgent problem in modern obstetrics. The preterm birth can be caused by various risk factors: for example, an ascending infection can trigger the onset of uterine contractions, cervical shortening followed by infection of the fetal membranes, amniotic fluid, and, in rare cases, the fetus itself. In most cases, the infectious and inflammatory process is the etiopathogenetic factor of isthmic-cervical insufficiency (ICI), one of the common causes of late miscarriages and preterm births. The period between 14 and 20 weeks of gestation is the most critical time for the development of ICI. The dynamic ultrasound cervicometry once every 7–14 days from week 16 through week 24 of pregnancy is recommended to the patients with ICI, as well as pregnant women in the high-risk group. Most professional societies guidelines addressing this issue recommend all pregnant women to perform routine transvaginal cervicometry during the second ultrasound screening for the timely formation of risk groups and optimization of approaches to the patient

management. The following groups of drugs are used to prevent preterm birth: micronized progesterone, slow calcium channel blockers, β -adrenergic agonists, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The use of progesterone drugs to prevent preterm birth has generated much debate. Thus, the availability of several forms of progesterone and various routes of administration determine the complexity of the drug therapy. Micronized progesterone is the only progesterone drug that was approved for use after 20 weeks of gestation. The vaginal micronized progesterone has been found to be highly effective in the prevention of preterm birth, significantly reduce neonatal mortality and improve infant morbidity outcomes.

Keywords: premature birth, vaginal progesterone, isthmic-cervical insufficiency, hyperandrogenism, cervix

For citation: Khashukoyeva AZ, Agayeva MI, Savchenko TN, Agayeva ZA, Burdenko MV, Lobacheva Yu I. The role of progesterone preparations in the prevention of premature birth: a modern view of the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(17):82–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-492>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема преждевременных родов (ПР) и поздних потерь беременности является одной из основных в современном акушерстве, обуславливая высокую частоту перинатальных и неонатальных потерь. До 70% случаев неонатальной смертности являются следствием ПР, а частота развития отдаленных неврологических последствий среди недоношенных детей остается стабильно высокой и варьирует в пределах 25–50% [1, 2]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям ПР – это роды, произошедшие на сроке 22–36 нед. гестации (начиная с первого дня последней менструации, при регулярном менструальном цикле), при этом масса плода составляет 500–2500 г [1]. Несмотря на значительные достижения современного акушерства и гинекологии, частота невынашивания беременности и ПР остается высокой. В мире на долю ПР приходится 9–12% от общего числа живорождений [1, 2]. Причины ПР многообразны, наибольшей значимостью обладают инфекционно-воспалительные заболевания, прогестерон-дефицитные состояния, истмико-цервикальная недостаточность шейки матки (ИЦН), сосудистые факторы, нарушение иммунологической толерантности, пороки развития и наследственные заболевания [1].

Восходящая инфекция является важным фактором риска ПР, вызывая развитие маточных сокращений, укорочение шейки матки (ШМ), с последующим инфицированием плодных оболочек, околоплодных вод и в редких случаях самого плода. В большинстве случаев инфекционно-воспалительный процесс является этиопатогенетическим фактором ИЦН, одной из распространенных причин поздних выкидышей и ПР [1, 3].

Под термином ИЦН следует понимать нарушение закрывающей функции ШМ, характеризующееся бессимптомным укорочением ее длины менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала более 10 мм на всем протяжении, ранее 37 нед. гестации [3, 4]. Несостоятельность ШМ создает благоприятные условия для восходящей интраамниальной инфекции с последующим преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) [1, 3, 5]. В общей популяции частота истинной ИЦН достигает 1%, однако, в структуре прерываний беременности во II триместре на долю ИЦН, по данным различных

авторов, приходится от 14,4 до 42%, а в III триместре ИЦН имеет место в каждом 3-м случае ПР [2–4].

В структуре этиологических факторов возникновения ИЦН имеют место как анатомические дефекты ШМ, так и функциональные нарушения. К факторам риска развития ИЦН относят гиперандрогению, недостаточность прогестерона, редкие формы генитального инфантилизма, врожденные пороки развития матки, приобретенные деформации ШМ, синдромы дисплазии соединительной ткани, дисбиоз половых путей и инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовых органов [3, 5, 6].

Важным фактором профилактики ПР является своевременная диагностика и коррекция сопутствующих факторов риска. Диагностика ИЦН имеет ряд особенностей, в настоящее время нет ни одного достоверного диагностического метода идентификации ИЦН вне беременности. Косвенными факторами риска ИЦН вне беременности являются данные анамнеза о проведении ампутации и высокой конизации ШМ, частых внутриматочных вмешательствах, перенесенных потерях беременности во II триместре гестации, очень ранних и ранних ПР, а также наличие рубцовой деформации ШМ [3, 6].

Согласно зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям золотым стандартом диагностики ИЦН является трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия [3, 7]. Ультразвуковые критерии постановки диагноза ИЦН: укорочение длины сомкнутой части ШМ менее 25 мм и/или дилатация цервикального канала более 10 мм на всем протяжении. Большинство специалистов ультразвуковой диагностики описывают воронкообразное расширение внутреннего зева с пролабированием плодного пузыря и выделяют V-, U- и Y-образное расширение внутреннего зева, при этом наибольшей прогностической значимостью для ПР обладает именно длина сомкнутой части ШМ [3, 7]. Длина ШМ 2,5 см и менее до 20 нед. гестации ассоциирована с 6-кратным увеличением риска ПР в сравнении с таковым в популяции [8].

Наиболее критическими сроками для развития ИЦН является промежуток между 14-й и 20-й нед. гестации. Пациенткам с ИЦН, а также беременным группы высокого риска рекомендована динамическая УЗ-цервикометрия 1 раз в 7–14 дней в период с 16-й до 24-й нед. [2, 4, 6, 9]. Согласно рекомендациям большинства профессиональных сообществ, всем беременным показано проведение

рутинной трансвагинальной цервикометрии в ходе 2-го ультразвукового скрининга для своевременного формирования групп риска и оптимизации тактики ведения [7, 8]. Метод трансвагинальной УЗ-цервикометрии в диагностике ИЦН обладает 100% чувствительностью и 80% специфичностью, однако, информативность метода ограничена в сроки до 16 и после 30 нед. гестации [9]. При этом в прогнозировании ПР трансвагинальная эхография обладает чувствительностью 35–40%. Согласно данным литературы, для более точного прогнозирования ПР рекомендовано сочетание УЗ-цервикометрии и теста на фетальный фибронектин, отрицательный результат теста свидетельствует о низком риске ПР в ближайшие 7–14 дней, при этом есть вероятность ложно-положительных результатов [10, 11].

ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Вопросы профилактики ПР и терапии ИЦН порождают большое количество дискуссий, при этом существует только 3 метода коррекции ИЦН с доказанной эффективностью: использование вагинального микронизированного прогестерона (МП), хирургический серкляж и акушерский пессарий [3]. Определение тактики ведения в большинстве случаев зависит от срока беременности и анамнеза. Данные последних метаанализов продемонстрировали высокую эффективность МП в сравнении с пессарием и хирургическим серкляжем [12]. Пациенткам с диагностированной ИЦН при неотягощенном анамнезе показано интравагинальное введение МП в суточной дозировке 200 мг до достижения срока гестации 34 нед. [3, 9, 11]. Клинические рекомендации по ПР регламентируют профилактическое назначение натурального МП беременным группы высокого риска по ПР. Также рекомендовано проведение адьювантной терапии вагинальным МП при прогрессирующем укорочении ШМ и неэффективности хирургической коррекции ИЦН [2, 3].

На сегодняшний день использование вагинального прогестерона является лучшим выбором в профилактике ПР, обладая следующими свойствами: токолитический эффект, подавление воспалительной реакции и улучшение плацентарного кровотока, МП позволяет значительно снизить частоту ПР и респираторного дистресс-синдрома плода, уменьшить количество маловесных детей, а также частоту неонатальной и младенческой смертности [3, 9, 11]. Результаты многочисленных исследований показали безопасность интравагинального применения МП, отсутствие негативного воздействия, врожденных аномалий, нарушений деятельности нервной системы среди родившихся детей [10, 11].

Вагинальный прогестерон снижает риск ПР, неонатальную смертность и некоторые показатели неонатальной заболеваемости при применении у женщин с многоплодной беременностью и бессимптомным укорочением ШМ по данным УЗ-цервикометрии во II триместре [11, 12]. По данным клинических исследований последних лет выявлено, что применение вагинального прогестерона с I триместра беременности способствует снижению риска развития гипертензивных расстройств и преэклампсии, что также способствует уменьшению количества индуцированных ПР [13, 14]. Анализ данных литературы показал, что у пациенток с прогрессирующим бессимптомным укорочением ШМ на фоне интравагинального применения МП в суточной дозировке 200 мг необходимо увеличить дозировку до 400 мг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу (200 мг в сут.) до достижения 36 нед. гестации, в результате чего купируется прогрессирование ИЦН и снижается риск ПР [13].

При развитии угрожающих ПР у пациенток с ИЦН в сроки 15–24 нед. рекомендовано проведение токолиза индометацином в течение 7 дней совместно с интравагинальным применением вагинального МП в суточной дозировке 600 мг, с последующим переходом на промежуточную дозу 400 мг/сут – 7 дней, далее поддерживающая терапия 200 мг/сут до 36 нед. гестации [15]. Применение индометацина с МП также высокоэффективно у женщин с угрожающими ПР в сроки 25–32 нед. беременности [2, 3, 12].

Препараты МП обладают высокой эффективностью и безопасностью, включены как в отечественные, так и зарубежные протоколы ведения ПР и ИЦН, а вагинальный путь введения минимизирует системные побочные эффекты, что повышает комплаентность терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат МП в профилактике ПР обладает доказанной эффективностью и высокой безопасностью, отсутствием выраженных негативных влияний, улучшает исходы беременности и является методом выбора в профилактике ПР. Препарат Дяженс Про обладает высокой биодоступностью и доступной ценой, что несомненно увеличивает приверженность к терапии, учитывая необходимость длительного приема. Терапия вагинальным прогестероном позволяет максимально пролонгировать беременность, что улучшает показатели неонатальной и смертности, и заболеваемости.



Поступила / Received 10.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2024
Принята в печать / Accepted 18.10.2024

Список литературы / References

- Goisis A, Remes H, Martikainen P, Klemetti R, Myrskylä M. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers. *Lancet*. 2019;393(10177):1225–1232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31863-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31863-4).
- Ходжаева ЗС, Шамаков РГ, Адамьян ЛВ, Артымуков НВ, Башмакова НВ, Беженарь ВФ и др. *Преждевременные роды: клинические рекомендации*. 2020. 42 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/331_1.
- Тетруашвили НК, Долгушина НВ, Баранов ИИ, Кан НЕ, Королев АЮ, Пырегов АВ и др. *Истмико-цервикальная недостаточность: клинические рекомендации*. 2020. 54 с. Режим доступа: <https://trmo.ru/wp-content/uploads/2021/10/istmiko-czervikalnaya-nedostatocnost.pdf>.
- Доброхотова ЮЭ, Боровкова ЕИ, Залеская СА, Нагайцева ЕА, Раба ДП. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Гинекология*. 2018;20(2):41–45. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.2.41-45. Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Zaleskaya SA, Nagaitseva EA, Raba DP. Diagnosis and management patients with cervical insufficiency. *Gynecology*. 2018;20(2):41–45. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.2.41-45.

5. Буланов МН. *Ультразвуковая диагностика заболеваний шейки матки*. М.: Издательский дом Видар-М; 2017. 304 с. Режим доступа: https://uzi.expert/sites/default/files/DOCS/bulanov_sheika_matki.pdf.
6. Кузнецова ОВ, Зарубеева ЕВ. Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(4):286–291. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sfxtbcb>.
7. Kuznetsova OV, Zarubeeva EV. Incompetent cervix: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(4):286–291. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sfxtbcb>.
8. Madar H, Mattuizzi A, Sentilhes L. Cervical pessary combined with vaginal progesterone for the prevention of spontaneous preterm birth: is the evidence sufficient? *J Perinat Med*. 2018;46(6):691. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0300>.
9. Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):352–358. <https://doi.org/10.1111/aogs.12600>.
10. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD003935. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003935.pub4>.
11. Oh KJ, Kim SM, Hong JS, Maymon E, Erez O, Panaitescu B et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):604.e1–604.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.035>.
12. Кан НЕ, Тютюнник ВЛ, Ломова НА. Натуральный микронизированный прогестерон в комплексной терапии угрожающих преждевременных родов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018;2(20):83–87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xpqbyl>. Kan NE, Tyutyunnik VL, Lomova NA. Natural micronized progesterone in complex therapy of threatened preterm labor. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;2(20):83–87. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xpqbyl>.
13. Пустотина ОА, Селиверстов АА. Рандомизированное клиническое исследование эффективности дидрогестерона, 17-оксипрогестерона капроата и микронизированного прогестерона в профилактике позднего выкидыша и преждевременных родов у беременных с короткой шейкой матки. *Российский вестник Акушера-гинеколога*. 2017;17(1):88–101. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717188-101>.
14. Pustotina OA, Seliverstov AA. Randomized clinical trial of the efficacy of dydrogesterone, 17-hydroxyprogesterone caproate, and micronized progesterone in prevention of preterm birth and premature birth in pregnant women with a short cervix. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(1):88–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush201717188-101>.
15. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):303–314. <https://doi.org/10.1002/uog.17397>.
16. Беженарь ВФ, Кучукова ФР, Узденова ЗХ. Профилактика и лечение преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2024;18(2):246–255. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.490>. Bezhenar VF, Kuchukova FR, Uzdenova ZKh. Prevention and treatment of preterm delivery in pregnant women with isthmio-cervical incompetence. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(2):246–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.490>.
17. Аполихина ИА, Тарнаева ЛА, Кондратьева НЕ. Результаты исследований биоэквивалентности препаратов диеногеста, прогестерона, левоноргестрела+эстрадиола у здоровых добровольцев после однократного приема натошак. *Акушерство и гинекология*. 2023;1:110–121. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.304>. Apolikhina IA, Tarneeva LA, Kondratyeva NE. 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>.

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:

Хашукоева Асият Зулчифовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>; azk@mail.ru

Агаева Мадина Ильсовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5138-8357>; madlen1690@mail.ru

Савченко Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>; 12111944t@mail.ru

Агаева Зоя Абуевна, д.м.н., профессор, старший преподаватель отдела ультразвуковых и функциональных методов исследований, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; <https://orcid.org/0000-0002-2205-0880>; zoaya466@mail.ru

Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0304-4901>; bmv-0306@rambler.ru

Лобачева Юлия Игоревна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-9652-3568>; mitu.10@mail.ru

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoyeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7591-6281>; azk@mail.ru

Madina I. Agayeva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5138-8357>; madlen1690@mail.ru

Tatyana N. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7244-4944>; 12111944t@mail.ru

Zoya A. Agayeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Lecturer in the Department of Ultrasound and Functional Research Methods, Sklifosovsky Research Institute For Emergency Medicine; 3, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2205-0880>; zoaya466@mail.ru

Marina V. Burdenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0304-4901>; bmv-0306@rambler.ru

Yulia I. Lobacheva, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9652-3568>; mitu.10@mail.ru

Пробиотики для поддержания экосистемы влагалища

И.А. Аполихина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

Л.А. Тарнаева¹, <https://orcid.org/0009-0006-7500-7516>, li.tarnaeva@ya.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

Нарушенная экосистема влагалища характеризуется снижением или отсутствием лактобациллярной флоры и поврежденным эпителием влагалища. Не всегда очевидно, что является первичной причиной нарушенной экосистемы влагалища – изменения эпителия или патогенные микроорганизмы. Эстриол играет ключевую роль в развитии и поддержании здорового эпителия влагалища, стимулируя рост и дифференцировку клеток, увеличивает толщину эпителия, а также способствует выработке гликогена, необходимого для поддержания кислой среды. Дефицит эстриола приводит к вульвовагинальной атрофии и развитию атрофического вагинита. В свою очередь, *Lactobacillus acidophilus* поддерживают здоровый микробиом, защищая от инфекций и создавая кислую среду, неблагоприятную для патогенов. В последние годы возрос интерес к применению пробиотиков для восстановления здоровья микробиоты влагалища. Был проведен обзор научных публикаций об использовании ультранизкой дозы эстриола 0,03 мг и *Lactobacillus acidophilus* для нормализации микробиоты влагалища и терапии вагинальных инфекций. Анализ опубликованных клинических исследований и метаанализов по применению пробиотиков при вагинальных инфекциях позволил показать механизмы действия пробиотиков, их биологическую роль и клинические эффекты. Интеграция пробиотиков в систему лечения и профилактики бактериального вагиноза становится все более актуальной. Их высокая эффективность и безопасность подтверждены многочисленными исследованиями и метаанализами. Добавление пробиотиков к стандартной антимикробной терапии улучшает показатели излечения, восстанавливает нормальную микрофлору влагалища и снижает риск рецидивов. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по применению пробиотиков, которые будут способствовать созданию более эффективных и персонализированных стратегий лечения, обеспечивающих долговременные результаты. Публикации новых данных сделают возможным внедрение передового опыта в клиническую практику, обеспечивая более здоровое будущее для пациенток во всем мире.

Ключевые слова: пробиотики, вагинальные инфекции, бактериальный вагиноз, эстриол, *Lactobacillus acidophilus*, Гинофлор® Э

Для цитирования: Аполихина ИА, Тарнаева ЛА. Пробиотики для поддержания экосистемы влагалища. *Медицинский совет.* 2024;18(17):86–90. <https://doi.org/10.21518/ms2024-489>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of probiotics in maintaining vaginal ecosystem

Inna A. Apolikhina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>, apolikhina@inbox.ru

Liana A. Tarnaeva¹, <https://orcid.org/0009-0006-7500-7516>, li.tarnaeva@ya.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

A disturbed vaginal ecosystem is characterized by reduced or non-existing lactobacillary flora and damaged vaginal epithelium. It may not always be apparent whether alterations of the vaginal epithelium or pathogenic microorganisms are the primary cause of a disturbed vaginal ecosystem. Estriol plays a key role in developing and maintaining a healthy vaginal epithelium, stimulating cell growth and differentiation, increases epithelial thickness, and also promotes glycogen synthesis, which is required to maintain an acidic environment. Estriol deficiency results in the vulvovaginal atrophy and the development of atrophic vaginitis. In turn, *Lactobacillus acidophilus* maintains a healthy microbiome, protecting against infections and creating an acidic environment unfavourable for the growth of pathogens. In recent years, an increasing interest has been developed in probiotics with the belief that probiotics could be able to restore the vaginal microbiota health. A review of scientific articles on the use of an ultra-low-dose vaginal estriol 0.03 mg in combination with *Lactobacillus acidophilus* to normalize the vaginal microbiota and treat vaginal infections has been conducted. An analysis of published clinical studies and meta-analyses on the use of probiotics in vaginal infections showed the mechanisms of action of probiotics, their biological role and clinical effects. The integration of probiotics into the treatment and prevention of bacterial vaginosis is growing more urgent. The results of numerous studies and meta-analyses confirmed their high efficacy and safety. The supplementation of standard antibiotic therapy with probiotics improves cure rates, restores normal vaginal microflora and reduces the risk of relapse. Therefore, further studies on the use of probiotics to develop more effective and personalized treatment strategies providing long-term results are needed. The publication of new evidence will make it possible to introduce best practices into clinical practice and ensure a healthier future for patients worldwide.

Keywords: probiotics, vaginal infections, bacterial vaginosis, estriol, *Lactobacillus acidophilus*, Gynoflor® E

For citation: Apolikhina IA, Tarnaeva LA. The role of probiotics in maintaining vaginal ecosystem. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(17):86–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-489>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью организма хозяина [1]. Это определение, предложенное профессором Роем Фуллером и признанное во всем мире, подчеркивает необходимость жизнеспособности пробиотиков и их положительного воздействия на организм. Пробиотиками являются только те штаммы, которые имеют научно обоснованный эффект на здоровье.

История использования живых микроорганизмов для улучшения здоровья восходит к древним культурам, использовавшим забродившие продукты. Еще в древности люди использовали ферментированные продукты для улучшения здоровья. В 1890 г. были открыты *Lactobacillus acidophilus*, а в 1899 г. – *Bifidobacterium*. И.И. Мечников в 1907 г. предположил, что молочнокислые бактерии могут противодействовать аутоинтоксикации и замедлять старение. В 1917 г. Альфред Ниссле выделил из фекалий солдата штамм *Escherichia coli*, который использовался для лечения желудочно-кишечных инфекций. В 1920-х были исследованы *Lactobacillus acidophilus* и сделан вывод, что бактерии из кишечника могут быть полезными для здоровья.

Чтобы сохранить здоровую экосистему влагалища или восстановить ее баланс, необходимо поддерживать оптимальный уровень эстрогенов, зрелость эпителия влагалища, а также естественную лактобациллярную микрофлору.

Факторы риска нарушения экосистемы влагалища могут быть эндогенными (гипоэстрогения, прием оральных контрацептивов, менструация, беременность и лактация, сахарный диабет, системные заболевания) или экзогенными. Экзогенные факторы связаны с образом жизни (курение, стресс, незащищенный секс, внутриматочные системы или влагалищные кольца), а также включать инфекционные или ятрогенные причины (антибактериальная терапия, облучение и т. д.). Снижение уровня лактобацилл и рост патогенных микроорганизмов остаются ключевым аспектом в развитии дисбиозов.

Важнейшим элементом нормоценоза является функциональное состояние эпителия. Колебания уровня половых гормонов, особенно эстрогенов, вызывают пролиферацию и созревание эпителия влагалища [2, 3]. При распаде пролиферированных поверхностных эпителиоцитов высвобождается гликоген, который метаболизируется до глюкозы либо ферментами, выделяемыми клетками влагалища или шейки матки, либо лактобациллами.

Полезные лактобациллы производят антибактериальные соединения [4], обладают способностью колонизировать эпителий влагалища [3] и влияют на регуляцию местного иммунитета [5–7].

Колебания уровня эстрогенов, сопровождающиеся изменениями в пролиферации и созревании эпителия, могут изменять адгезию бактерий и другие свойства и, следовательно, влиять на состав микрофлоры влагалища [2]. Было показано, что адгезия лактобацилл к эпителиальным клеткам влагалища *in vitro* усиливается при нормальном уровне эстрогенов, а прием эстрогенов способен восстановить нормоценоз влагалища [8].

LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS KS400

Пробиотики отличаются по роду, виду и штамму. Важно учитывать штамм и дозу, поскольку даже один и тот же вид микроорганизма может иметь разные эффекты в зависимости от этих факторов.

Пробиотические лактобациллы обладают множеством способов для колонизации микробиома и эффективно устранения патогенов. Они подавляют рост патогенов, производя молочную кислоту, перекись водорода и другие антимикробные соединения, включая бактериоцины. Полезные штаммы лактобацилл конкурируют с другими микроорганизмами, такими как *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus hominis* и др., за адгезию к влагалищному эпителию и питательным веществам, тем самым предотвращая колонизацию влагалища патогенами путем конкурентного исключения [9, 10].

Не каждый штамм *Lactobacillus* оказывает благоприятное воздействие на микробиом влагалища, что подчеркивает важность тщательного отбора, изучения и оценки различных свойств конкретного штамма, чтобы рассматривать его для профилактического или терапевтического использования в качестве пробиотика у людей. Штамм *L. acidophilus* KS400 был первоначально выделен от человека и имеет доказательную базу в отношении его свойств *in vitro*. Эксперименты *in vitro* с *L. acidophilus* KS400 показали, что этот штамм способен вырабатывать значительное количество молочной кислоты и, соответственно, нормализовывать pH влагалища [11, 12].

C. Gaspar et al. [13] провели исследование с целью выявить и охарактеризовать бактериоцин, продуцируемый *L. acidophilus* KS400, и его антимикробную активность. Авторами было доказано, что *L. acidophilus* KS400 продуцирует бактериоцин с антимикробной активностью в отношении патогенов влагалищного микробиома, таких как *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

Пробиотики влияют на иммунные механизмы в слизистой оболочке, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя

продукты метаболического обмена, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, и коммуницируя с клетками хозяина посредством химических сигналов. Эти механизмы позволяют противостоять потенциальным патогенам, улучшать микрофлору слизистой, укреплять эпителиальный барьер, уменьшать воспаление. Предполагается, что эти феномены оказывают положительные эффекты, включающие снижение частоты и тяжести возникновения дисбиозов, которые являются одной из самых частых причин применения пробиотиков.

Функции пробиотиков пересекаются с микробами, колонизирующими человеческий организм. Взаимодействие между пробиотиками и клетками хозяина и/или присутствующими микробами представляет собой главное средство влияния на здоровье женщины.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ГИНЕКОЛОГИИ

В последнее десятилетие было проведено множество клинических исследований для оценки воздействия пробиотиков на профилактику и лечение широкого спектра заболеваний. Поиск в Medline через PubMed по запросу «пробиотики» выявил более 15 тыс. статей, опубликованных в период с 2007 по 2024 г. Хотя эти исследования гетерогенны в отношении штаммов тестируемых пробиотиков и включенных популяций, собранные доказательства подтверждают ту точку зрения, что положительные эффекты поддаются измерению при множестве различных конечных результатов.

В акушерстве и гинекологии пробиотики, вводимые как перорально, так и вагинально, в основном использовались для профилактики и лечения вагинальных инфекций и преждевременных родов [14, 15]. Обоснование применения пероральных пробиотиков при лечении гинекологических заболеваний связано со способностью этих микроорганизмов выживать в ЖКТ и проникать во влагалище после их выведения из прямой кишки (ввиду анатомических особенностей), тогда как вагинальное введение обеспечивает прямое и целенаправленное колонизирующее действие пробиотиков для восстановления микробиоты влагалища.

Постепенно расширяются возможности использования пробиотиков в гинекологии. Рассмотрим более подробно основные области применения пробиотиков в практике гинеколога с учетом доказательности данных.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Вагинальные инфекции – одна из основных причин обращения женщин репродуктивного возраста к гинекологу.

Бактериальный вагиноз (БВ) – широко распространенный невоспалительный клинический синдром, связанный с повышенным риском воспалительных заболеваний органов малого таза, инфекций, передаваемых половым путем, передачи ВИЧ и преждевременных родов. Бактериальный вагиноз является полимикробным заболеванием, возникающим в результате снижения *Lactobacillus spp.* – представителей нормальной микробиоты, и чрезмерным

ростом облигатно-факультативных условно-патогенных микроорганизмов *Bacteroides/Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *G. vaginalis* и других патогенных бактерий [16]. Основная роль нормальной микрофлоры, представленной лактобациллами, состоит в продукции молочной и уксусной кислот и перекиси водорода, которые поддерживают pH влагалища в пределах 4,5, препятствуют росту патогенных бактерий и грибов рода *Candida*. Соответственно, предполагаемый положительный эффект пробиотиков, содержащих виды *Lactobacillus*, – восстановление и поддержание физиологической микробиоты влагалища.

Положительный эффект приема пробиотиков для лечения БВ оценивался в различных метаанализах [17–19]. Кокрановский обзор 2009 г. [18] показал многообещающие результаты, полученные при использовании пероральных и вагинальных пробиотиков в сочетании с метронидазолом или в качестве монотерапии. В 2022 г. метаанализ [20] подтвердил потенциальный положительный эффект пробиотиков для лечения БВ. R. Chen et al. [20] включили в свой анализ 20 РКИ (n = 2093), где сравнивали эффективность антибиотикотерапии + пробиотики с монотерапией антибиотиками и/или + плацебо, а также эффективность пробиотиков с плацебо при лечении БВ. Объединенный анализ показал, что добавление пробиотиков способно значительно улучшить показатель излечения у взрослых пациентов с БВ. Наконец, в другом метаанализе [17] авторы сравнили использование метронидазола в комбинации с пробиотиками и без них. Было отобрано 5 РКИ (n = 1186). Общий коэффициент риска 0,98 (95% ДИ 0,91–1,06; P = 0,57) наблюдался для показателя излечения, достигнутого при комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией метронидазолом. Результаты исследования не демонстрируют статистически значимых различий между двумя методами лечения.

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [21], включавшее 90 женщин с трихомонозом и бактериальным вагинозом. Авторами установлено, что добавление пробиотиков к антимикробной терапии снижает воспалительную реакцию и значительно влияет на физико-химические параметры влагалища (снижение pH, повышение окислительно-восстановительного потенциала) уже на четвертый день терапии. Изменения в реализации антимикробного действия метронидазола при добавлении пробиотика являются причиной повышения эффективности терапии.

В клинических рекомендациях РОАГ по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, вторым этапом лечения БВ показано вагинальное применение пробиотиков [16]. Доказаны целесообразность и эффективность применения живых лактобацилл для терапии БВ с целью восстановления микробиоценоза влагалища. Используют различные штаммы лактобацилл в виде вагинальных капсул, суппозиториев, растворов, таблеток, содержащих не менее 10⁶ живых микроорганизмов.

Согласно новейшим рекомендациям международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD), биологически обосновано предполагать, что

пробиотики, пребиотики и синбиотики способны улучшить лечение и профилактику бактериального вагиноза, особенно в случаях, не поддающихся стандартной антибиотикотерапии. Тем не менее еще не достигнуто консенсуса относительно оптимального вида, дозировки, состава, метода введения и продолжительности подобного лечения [22].

В нескольких зарубежных исследованиях провели клиническую оценку микробиологической эффективности вагинального применения комбинации лактобацилл с ультранизкой дозой эстриола для восстановления нормальной микрофлоры. Перспективным представляется применение комбинированного пробиотика Гинофлор Э, содержащего лиофилизированную культуру *L. acidophilus* и эстриол 0,03 мг, особенно в случаях возникновения БВ на фоне нарушения гормонального статуса. В исследовании G. Donders et al. [23] оценивали эффективность *L. acidophilus* с 0,03 мг эстриола по сравнению с метронидазолом для лечения бактериальных вагинальных инфекций. Сорок шесть женщин были разделены на группу приема Гинофлор Э (группа 1) и метронидазола (группа 2). Клиническое излечение было одинаковым в обеих группах, так же как и частота рецидивов. Авторы делают вывод, что эффективность препарата Гинофлор Э эквивалентна метронидазолу в краткосрочной перспективе.

В 2021 г. было проведено РКИ (n = 340), в котором оценивалось влияние добавления *L. acidophilus* KS400 с 0,03 мг эстриола (Гинофлор Э) перед ВРТ. Клинические и биохимические показатели беременности были сопоставимы между группами (39,9 и 34,2% в исследуемой группе против 41,8 и 31,7% – в контрольной). Частота выкидышей значительно снизилась в группе приема Гинофлор Э (9,5% против 19,1%), частота живорождения была выше в исследуемой группе (42,31% против

26,09%) [24]. В метаанализе С. Unlu et al. [12] изучено 16 РКИ (n = 1715), посвященных применению комбинации *L. acidophilus* KS400 и эстриола 0,03 мг при нарушении микробиоценоза влагалища. Авторы делают вывод, что данная комбинация является эффективной для создания и поддержания здоровой экосистемы влагалища, а также обладает высоким уровнем безопасности, в т. ч. во время беременности.

ВЫВОДЫ

Пробиотики играют фундаментальную роль в поддержании здоровья женской репродуктивной системы. Богатая история их использования доказывает, что живые микроорганизмы могут служить важными составляющими в борьбе с различными заболеваниями. На примере лактобацилл мы видим, что баланс микрофлоры влагалища тесно связан с уровнем эстрогенов и состоянием эпителия.

Понимание важности пробиотиков и сохранение оптимального уровня эстрогенов становятся критически значимыми для микробиома влагалища. Объединение усилий научного сообщества и медицинской практики в этой области обещает значительные результаты в профилактике и лечении вагинальных инфекций, а также в обеспечении общего здоровья женщин.

Таким образом, лечение комбинацией *Lactobacillus acidophilus* и эстриола 0,03 мг (Гинофлор Э) для поддержания восстановления экосистемы влагалища на уровне эпителия и микробиоты является перспективным методом лечения и профилактики вагинальных инфекций.

Поступила / Received 12.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2024
Принята в печать / Accepted 18.10.2024

Список литературы / References

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis*. 1990;12(5):856–872. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.5.856>.
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875>.
- Head KA. Estriol: safety and efficacy. *Altern Med Rev*. 1998;3(2):101–113. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9577246>.
- Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(3):347–354. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2006.12.004>.
- Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;118(5):533–549. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x>.
- Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1899–1911. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043802>.
- Reid G, Bruce AW. Selection of lactobacillus strains for urogenital probiotic applications. *J Infect Dis*. 2001;183(Suppl. 1):S77–80. <https://doi.org/10.1086/318841>.
- Reid G, Younes JA, van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(1):27–38. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2473>.
- Barbes C, Boris S. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens. *AIDS Patient Care STDS*. 1999;13(12):747–751. <https://doi.org/10.1089/apc.1999.13.747>.
- Schöni M, Graf F, Meier B. Behandlung von Vaginalstörungen mit Döderlein-Keimen. *SAZ*. 1988;126:139–142.
- Unlü C, Donders G. Use of lactobacilli and estriol combination in the treatment of disturbed vaginal ecosystem: a review. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2011;12(4):239–246. <https://doi.org/10.5152/jtgg.2011.57>.
- Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, Queiroz JA, Tomaz C, Martinez-de-Oliveira J, Palmeira-de-Oliveira A. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *AMB Express*. 2018;8(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13568-018-0679-z>.
- Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Women's Health*. 2019;19(1):25. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0723-4>.
- Kirihara N, Kamitomo M, Tabira T, Hashimoto T, Taniguchi H, Maeda T. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(2):241–247. <https://doi.org/10.1111/jog.13497>.
- Прилепская ВН, Кира ЕФ, Аполихина ИА, Байрамова ГР, Гомберг МА, Минкина ГН и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин*. М.; 2019. Режим доступа: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/Rek/>.
- Tan H, Fu Y, Yang C, Ma J. Effects of metronidazole combined probiotics over metronidazole alone for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(6):1331–1339. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4366-0>.
- Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsoola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD006055. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006055.pub2>.
- Huang H, Song L, Zhao W. Effects of probiotics for the treatment of bacterial vaginosis in adult women: a meta-analysis of randomized clinical trials.

- Arch Gynecol Obstet.* 2014;289(6):1225–1234. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3117-0>.
20. Chen R, Li R, Qing W, Zhang Y, Zhou Z, Hou Y et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod Health.* 2022;19(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01449-z>.
 21. Sgibnev A, Kremleva E. Probiotics in addition to metronidazole for treatment *Trichomonas vaginalis* in the presence of BV: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(2):345–351. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03731-8>.
 22. Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J (eds.). *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis*. Lisbon: Admedic; 2023. Available at: https://www.issvd.org/application/files/4916/7897/2719/ISSVD_recommendations_for_the_diagnosis_and_treatment_of_vaginitis.pdf.
 23. Donders GG, Van Bulck B, Van de Walle P, Kaiser RR, Pohlig G, Gonser S et al. Effect of lyophilized lactobacilli and 0.03 mg estriol (Gynoflor®) on vaginitis and vaginosis with disrupted vaginal microflora: a multicenter, randomized, single-blind, active-controlled pilot study. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(4):264–272. <https://doi.org/10.1159/000314016>.
 24. Thanaboonyawat I, Pothisan S, Petyim S, Laokirkkiat P. Pregnancy outcomes after vaginal probiotic supplementation before frozen embryo transfer: a randomized controlled study. *Sci Rep.* 2023;13(1):11892. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39078-6>.

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:

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

Тарнаева Лиана Александровна, аспирант, врач – акушер-гинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; li.tarnaeva@ya.ru

Information About The Authors:

Inna A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology at the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; apolikhina@inbox.ru

Liana A. Tarnaeva, Postgraduate Student, Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; li.tarnaeva@ya.ru

Генетические основы коморбидности эндометриоза

Т.А. Пономарева^{1,2✉}, <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>, rybaarbusova@icloud.com

О.Б. Алтухова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>, altuhova_o@bsu.edu.ru

И.В. Пономаренко², <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

М.И. Чурносков², <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

¹ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

Резюме

Введение. Результаты ряда исследований свидетельствуют о коморбидности эндометриоза с различными заболеваниями, такими как миома матки, рак эндометрия, мигрень, депрессия, бесплодие, бронхиальная астма, а также заболевания желудка.

Цель. Представить данные литературы о коморбидности эндометриоза и различных заболеваний.

Материалы и методы. Проведен обзор литературы за 2010–2023 гг. в базах PubMed (National Library of Medicine), Cochrane Library, CyberLeninka, Medline, а также в базах данных научного цитирования (Scopus, Web of Science).

Результаты и обсуждение. Установлено, что в основе коморбидности эндометриоза и описанных болезней лежат общность факторов риска (ранний возраст наступления менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов в анамнезе, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, курение, хронический стресс, воздействие фталатных эфиров), молекулярно-патогенетических механизмов (изменения экспрессии генов, уровня половых гормонов, aberrантный иммунный ответ, субклиническая воспалительная реакция, гиперэстрогения, характерные как для эндометриоза, так и для коморбидных болезней), а также генов, которые участвуют в развитии данных заболеваний. По результатам проведенных полногеномных исследований установлено более 170 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза и различных коморбидных заболеваний, выявлена положительная корреляция между эндометриозом и данными болезнями.

Заключение. Проведенные исследования диктуют необходимость учитывать в клинической практике синтропию эндометриоза с другими заболеваниями, что, в свою очередь, требует мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: коморбидность, эндометриоз, синтропные гены, факторы риска, патогенез

Для цитирования: Пономарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, Чурносков МИ. Генетические основы коморбидности эндометриоза. *Медицинский совет.* 2024;18(17):92–102. <https://doi.org/10.21518/ms2024-497>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic basis of endometriosis comorbidity

Tatiana A. Ponomareva^{1,2✉}, <https://orcid.org/0009-0007-8533-9319>, rybaarbusova@icloud.com

Oksana B. Altukhova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4674-8797>, altuhova_o@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko², <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>, ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov², <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>, churnosov@bsu.edu.ru

¹ Belgorod Regional Clinical Hospital of St Joasaph; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia

² Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia

Abstract

Introduction. The results of a number of studies indicate the comorbidity of endometriosis with various diseases, such as uterine fibroids, endometrial cancer, migraine, depression, infertility, bronchial asthma, and stomach diseases.

Aim. Present literature data on the comorbidity of endometriosis and various diseases.

Materials and methods. A review of the literature for 2021–2023 in the databases PubMed (National Library of Medicine), Cochrane Library, CyberLeninka, Medline, as well as in scientific citation databases (Scopus, Web of Science).

Results and discussion. This paper analyzes data on the comorbidity of endometriosis and various diseases such as uterine myoma, endometrial cancer, migraine, depression, infertility, bronchial asthma, and gastric diseases. It was found that the comorbidity of endometriosis and the described diseases is based on common risk factors (early age of menarche, late menopause, absence of childbirth in the anamnesis, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, smoking, chronic stress, exposure to phthalate esters), molecular pathogenetic mechanisms (changes in gene expression, sex hormone levels, aberrant immune response, subclinical inflammatory response, hyperestrogenism, characteristic of both endometriosis and comorbid diseases), as well as genes involved in the development of these diseases. According to the results of full genomic studies, more than 170 polymorphic loci associated with the development of endometriosis and various comorbid diseases have been identified, and a positive correlation between endometriosis and these diseases has been revealed.

Conclusion. These studies dictate the need to take into account in clinical practice the syntropy of endometriosis with other diseases, which, in turn, requires a multidisciplinary approach to the management of patients with endometriosis.

Keywords: comorbidity, endometriosis, syntropic genes, risk factors, pathogenesis

For citation: Ponomareva TA, Altukhova OB, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Genetic basis of endometriosis comorbidity. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(17):92–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-497>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из гинекологических заболеваний, имеющих высокую медицинскую, социальную и экономическую значимость, является эндометриоз [1]. Эндометриоз – это хроническое прогрессирующее гормонозависимое, генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется разрастанием ткани, сходной по функции и морфологическому строению с эндометрием, за пределами полости матки [1]. 176 млн женщин в мире в возрасте 15–49 лет страдают эндометриозом, у 117 млн данное заболевание диагностировано в возрасте до 30 лет [2]. Эндометриоз приводит к значительному снижению качества жизни, а также несет в себе высокие риски развития бесплодия у пациенток [3].

Эндометриоз характеризуется разнообразием клинических проявлений в зависимости от локализации и глубины поражения. Малые формы могут сопровождаться мучительными болевыми проявлениями, а значительные по размеру и распространенности инфильтраты малого таза – минимальной симптоматикой [4]. При этом течение эндометриоза плохо прогнозируется. Наиболее распространенными жалобами при данном заболевании являются нарушения менструального цикла, хроническая тазовая боль, аномальные маточные кровотечения, бесплодие [5]. Клиническая картина напрямую зависит от локализации поражений (дизурия при эндометриозе мочевого тракта, гематурия при поражениях в области мочеточников, боли в животе, метеоризм, запоры, мелена, диарея, рвота – при эндометриозе желудочно-кишечного тракта и т. д.). По причине многообразия симптомов эндометриоз способен имитировать большое количество разнообразных заболеваний [6].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о коморбидности эндометриоза с различными заболеваниями, такими как миома матки, рак эндометрия, мигрень, депрессия, бесплодие, бронхиальная астма, а также заболевания желудка [7]. Термин «коморбидность», впервые введенный в 1970 г. профессором А. Feinstein, определяется как возникновение дополнительного клинического состояния на фоне уже существующего заболевания [8]. Согласно данным эпидемиологических исследований, количество индивидов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями, составляет около трети населения [9]. Так, в ходе популяционного исследования, проведенного в 2022 г. V. Kuan et al., определены закономерности коморбидности у порядка 4 млн пациентов (среди них 49,5% – женщины). В результате установлено, что среди проанализированных клинических состояний число лиц с двумя и более диагностированными заболеваниями составило 75% среди общего числа пациентов женского

пола, а также что их доля выше у представителей европейской расы в сравнении с жителями Южной Азии и индивидов негроидной расы. При этом число диагностированных заболеваний на одного человека увеличивается с возрастом, а динамика заболеваемости у женщин выше, чем у мужчин [10].

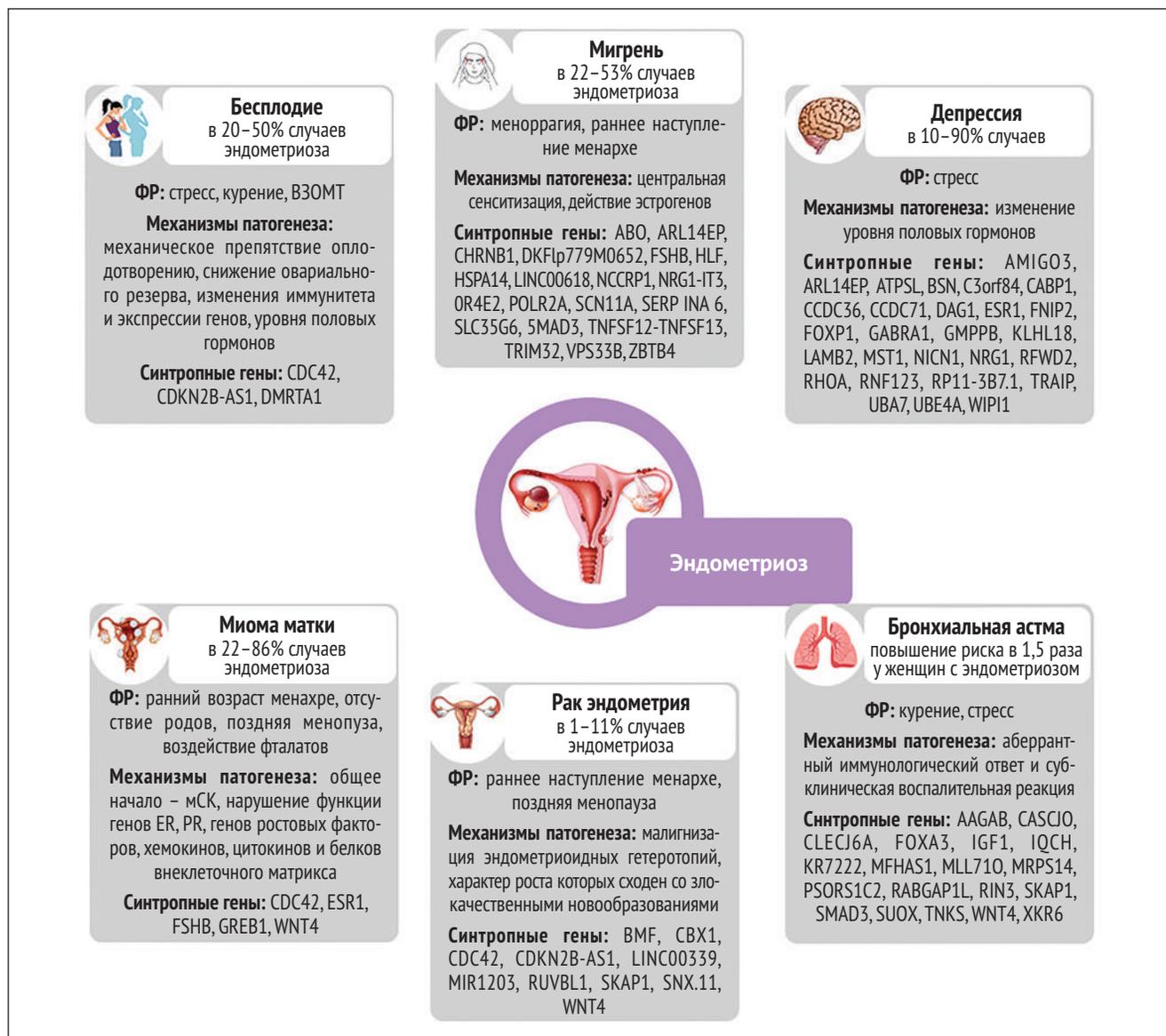
Согласно литературным данным, возможны несколько причин для коморбидности эндометриоза с другими заболеваниями [11]. Одной из них служит общность факторов риска данных болезней (поведенческие, физиологические, демографические, факторы окружающей среды). К таким факторам относят курение, хронический стресс, воздействие фталатных эфиров, ранний возраст наступления менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов в анамнезе, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, которые обуславливают развитие и эндометриоза, и коморбидных заболеваний одновременно [12]. Другой причиной коморбидности могут являться общие молекулярные механизмы патогенеза этих болезней. Например, имеющая важное значение для возникновения и последующего распространения эндометриоидных гетеротопий гиперэстрогения вовлечена в патогенез развития как миомы матки, так и рака эндометрия [13]. Еще одной причиной коморбидности может быть наличие «общих» генетических факторов, лежащих в основе развития этих заболеваний. Возникновение коморбидности как неслучайного, имеющего эволюционно-генетическую основу сочетания заболеваний у индивидуума и его близких родственников получило название «синтропия», проявление которой обусловлено влиянием общих (синтропных) генов [11]. В Российской Федерации под руководством академика РАМН В.П. Пузырева активно проводятся исследования в области изучения коморбидности часто встречающихся хронических заболеваний [11, 14]. Работы, направленные на поиск генетических причин коморбидности заболеваний, представлены в том числе и в области гинекологии [15–19].

К настоящему времени проведено множество исследований, направленных на изучение генетических причин коморбидности эндометриоза (*рисунок*). В данном обзоре представлен анализ результатов исследований, нашедших подтверждение в полногеномных исследованиях ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Studies), посвященных изучению коморбидности эндометриоза.

МИОМА МАТКИ И ЭНДОМЕТРИОЗ

Согласно данным различных авторов, частота встречаемости эндометриоза совместно с миомой матки составляет от 22 до 86% случаев [20]. При этом наиболее часто отмечается сочетание миомы матки и аденомиоза [20]. Так, согласно данным исследования, проведенного

- **Рисунок.** Коморбидность эндометриоза и ее механизмы
- **Figure.** Comorbidity of endometriosis and its mechanisms



Примечание. ФР – факторы риска.

в 2021 г. K.Y. Lin et al., включающего 31 239 женщин с диагностированной миомой матки и 9 561 контрольную пациентку, риск развития эндометриоза значительно возрастает у женщин с лейомиомой (отношение величины угрозы (aHR – adjusted hazard ratio) = 6,44) [21]. Увеличение риска возникновения миомы матки и эндометриоза авторы связывают с ранним возрастом наступления менархе, поздней менопаузой, а также отсутствием родов в анамнезе, что объясняется более длительным воздействием эстрогенов на организм женщин, а также увеличением вероятности ретроградного заброса менструальной крови, что имеет важное значение для формирования эндометриоидных гетеротопий, согласно теории Сэмпсона [22]. Некоторые авторы повышение риска возникновения обоих заболеваний связывают с воздействием фталатных эфиров [22].

На сегодняшний день предложено множество теорий развития эндометриоза и миомы матки, многие авторы указывают на их патогенетическое сходство,

обусловленное близкими или одинаковыми молекулярно-генетическими механизмами их возникновения [23]. Так, согласно предложенным теориям, развитие обоих заболеваний берет начало из мезенхимных СК (стволовых клеток), расположенных в так называемой зоне слияния (JZ – junction zone). После трансформации мСК в опухолевые клетки дальнейшее развитие миомы матки контролируется практически теми же функциональными группами генов, что и развитие эндометриоза [24]. В патогенезе эндометриоза и миомы матки важная роль принадлежит нарушениям функции генов эстрогеновых рецепторов и рецепторов прогестерона, генов ростовых факторов, хемокинов, цитокинов и белков внеклеточного матрикса [24]. Таким образом, современные данные указывают на одинаковое эмбриональное происхождение, а также патогенетическое сходство данных заболеваний, которое может указывать на общность молекулярно-генетических механизмов, определяющих их развитие.

Проведен ряд полногеномных исследований по поиску синтропных генов миомы матки и эндометриоза. В анализе, проведенном в 2019 г. C.S. Gallagher. et al., выявлено общее генетическое происхождение лейомиомы матки и эндометриоза. Исследование включило в себя 35 474 женщины, имеющих лейомиому, 585 – эндометриоз и 267 505 здоровых женщин из контрольной группы. Авторами показана положительная генетическая корреляция между этими заболеваниями ($r_c = 0,39$; $p = 9,77 \times 10^{-15}$). В ходе данного исследования было выявлено 4 локуса, которые тесно связаны с развитием лейомиомы у женщин европеоидного происхождения, а также определяют риски развития эндометриоза: rs7412010 *CDC42/WNT4* (chr 1p36.12; $p = 2,43 \times 10^{-29}$; ОШ = 1,13), rs35417544 *GREB1* (chr 2p25.1; $p = 2,32 \times 10^{-19}$; ОШ = 1,09), rs58415480 *SYNE1* (chr 6q25.2; $p = 1,86 \times 10^{-54}$; ОШ = 1,19) и rs11031006 *ARL14EP-DT* (chr 11p14.1; $p = 5,65 \times 10^{-15}$; ОШ = 1,1). В проведенном метаанализе было показано, что гены (*WNT4/CDC42*, *GREB1*, *ESR1* и *FSHB*), ассоциированные с развитием эндометриоза, вовлечены в патогенез развития миомы матки, а также что женщины с эндометриозом подвержены более чем двукратному повышенному риску возникновения миомы матки (относительный риск – ОР = 2,17). При использовании метода менделевской рандомизации (МР) установлена причинно-следственная связь влияния эндометриоза на развитие миомы матки [25]. В последующем полногеномном исследовании выборки, включающей 5 236 женщин с миомой матки, 645 с эндометриозом и 39 556 женщин контрольной группы, установлен «новый» общий локус риска для всех этих заболеваний – rs937380553 *CCDC12P1/CRYGGP* (chr 2p16.3; $p = 2,0 \times 10^{-8}$) [26]. Наряду с GWAS проведенные ассоциативные исследования позволили установить значимую ассоциацию аллеля С гена *ERα*, аллеля Т гена *EGFR2073*, а также полиморфизма гена *ACE* с развитием миомы матки и эндометриоза [27–29].

Таким образом, наличие генетической взаимосвязи лейомиомы и эндометриоза, повышенная частота сочетания данных заболеваний являются немаловажными для пациенток с диагностированной миомой матки, т. к. при проведении возможного хирургического лечения необходима более тщательная оценка состояния брюшной полости на предмет наличия эндометриоидных гетеротопий.

ЭНДОМЕТРИОЗ И БЕСПЛОДИЕ

Клинически признанной остается связь между бесплодием и эндометриозом. У женщин с бесплодием распространенность эндометриоза, по данным различных авторов, колеблется от 20 до 50%, а 35–50% женщин с эндометриозом бесплодны [30]. Оценка уровня фертильности здоровых пар репродуктивного возраста оценивается примерно от 15 до 20% (т. е. наступление беременности в течение месяца оценивается с вероятностью до 20%), в то время как данный показатель у пациенток, больных эндометриозом, оценивается от 2 до 10% [31]. Как и эндометриоз, возникновение бесплодия объясняется

совокупностью факторов, среди которых важную роль играют средовые факторы риска. К общим причинам возникновения данных заболеваний относят курение, стрессовые факторы и наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) [30].

Несмотря на признанную взаимосвязь между эндометриозом и бесплодием, механизмы, участвующие в развитии эндометриоз-ассоциированного бесплодия, до конца не ясны [32]. На сегодняшний день не существует определенных доказательств в пользу того, что эндометриоз является прямой причиной возникновения бесплодия. Как правило, бесплодие и эндометриоз рассматриваются как состояния, возникающие параллельно вследствие одной или нескольких причин [33]. В случае варианта эндометриоза, сопровождающегося изменениями анатомических структур в области придатков матки, бесплодие является прямым следствием механического препятствия к оплодотворению. К возможным повреждениям при этом относят утолщение и перифокальное воспаление или окклюзию маточных труб, спаечную деформацию фимбрий, полную изоляцию яичников периовариальными спайками, а также повреждение ткани яичника эндометриоидными кистами с последующим снижением овариального резерва [32]. Кроме того, немаловажное значение имеют изменения иммунитета, экспрессии генов, нарушение взаимоотношения уровней секреции гормонов (эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, тестостерона), которые влияют на функционирование маточных труб, транспорт эмбрионов, что ведет к неполноценной овуляции, нарушению функционирования желтого тела [33].

В некоторых исследованиях была предпринята попытка охарактеризовать общую этиологию данных заболеваний с позиции синтропных генов. Так, в результате GWAS-исследования N. Rahmioglu et al., проведенного в 2023 г., было выявлено 2 полиморфных локуса, ассоциированных с бесплодием и эндометриозом одновременно: rs10917151 *CDC42* (chr1p36.12; $p = 2 \times 10^{-7}$; ОШ = 1,21) и rs10122243, расположенный в межгенной области *CDKN2B-AS1* и *DMRTA1* (chr9p21.3; $p = 2 \times 10^{-7}$; ОШ = 1,16) [34]. Вместе с этим имеются исследования, в которых не выявлено генетической корреляции эндометриоза и бесплодия [35]. Это может быть связано с тем, что бесплодие является сложным и многофакторным фенотипическим признаком. Проведенные ассоциативные исследования по изучению роли полиморфизма различных групп генов-кандидатов в формировании эндометриоза и бесплодия в различных популяциях позволили выявить более 10 генов-кандидатов для дальнейшего подтверждения значения этих синтропных генов в коморбидности данных заболеваний (табл. 1) [16, 36–47].

Таким образом, согласно данным проведенных исследований, существует эпидемиологическая, этиологическая и генетическая взаимосвязь между возникновением эндометриоза и бесплодия. Точные молекулярные механизмы, с помощью которых эндометриоз влияет на фертильность, остаются до конца не изученными. Дальнейшие исследования, включая генетические, эпигенетические и молекулярные, помогут раскрыть более глубокое понимание этих

● **Таблица 1.** Ассоциативные исследования по изучению роли полиморфизма различных групп генов-кандидатов в формировании эндометриоза и бесплодия
 ● **Table 1.** Associative research to study the role of polymorphism of various groups of candidate genes in the formation of endometriosis and infertility

Авторы	Публикация	Исследуемые выборки (пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / контроль)	Популяция	Полиморфизмы, ассоциированные с развитием эндометриоза и бесплодия (значение p)
K. Zulli et al., 2010	[36]	136 / 209	Бразилия	+1730 G/A <i>ERβ</i> (0,0022)
J.S. Teles et al., 2011	[37]	167 / 167	Бразилия	C-169T <i>FCRL3</i> (0,003)
L.A. Ruiz et al., 2011	[38]	73 / 384	Пуэрто-Рико	rs737657 <i>LOXL4</i> (0,006) rs17524355 <i>LOXL4</i> (0,012)
M. Lamp et al., 2011	[39]	150 / 196	Польша	rs605059 <i>HSD17B1*</i>
B. Bianco et al., 2012	[40]	172 / 189	Бразилия	ATTG -94 <i>NFKB1</i> (0,014)
D.D. Paskulin et al., 2012	[41]	98 / 134	Бразилия	PIN3 <i>TP53</i> (0,042) PEX4 <i>TP53</i> (0,007)
W. Wang et al., 2013	[42]	155 / 265	Китай	rs3798573 <i>ESR1</i> (0,011)
C. Peluso et al., 2013	[43]	275 / 307	Бразилия	rs34536443 <i>TYK2</i> (0,002)
S. Kang et al., 2014	[44]	127 / 589	Китай	rs8049282 <i>CDH1</i> (0,044)
M. Szczepańska et al., 2015	[45]	154 / 347	Польша	rs1544410, rs222857 <i>VDR</i> (0,011)
E. De Conto et al., 2017	[46]	74 / 70	Бразилия	p.Ile49Ser <i>AMH</i> (0,034)
В.Е. Радзинский, О.Б. Алтухова, 2018	[16]	132 / 296	РФ	rs1042838 <i>PGR</i> (0,002) rs699517 <i>TYMS</i> (0,007) rs243865, rs1799750 <i>MMP</i> (0,001 и 0,004) rs4037 <i>ALDH18A1</i> (0,001)
T. Irimia et al., 2022	[47]	103 / 102	Румыния	198ProLeu <i>GPX1</i> (0,04) C-262T <i>CAT</i> (0,013)

Примечание. * – значение p отсутствует, т.к. доступна только аннотация.

механизмов и разработать более эффективные стратегии лечения и меры профилактики развития бесплодия у женщин с эндометриозом. Принимая во внимание результаты проведенных исследований, необходимо проявлять настойчивость в отношении наличия эндометриоза у пациенток с диагностированным бесплодием.

ЭНДОМЕТРИОЗ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Взаимосвязь эндометриоза и рака эндометрия широко изучается зарубежными учеными. Повышение вероятности развития рака эндометрия у пациенток с эндометриозом демонстрируется во многих исследованиях [48, 49]. Согласно данным различных авторов, вероятность малигнизации очагов эндометриоза составляет от 0,6 до 11,4% [50]. Так, в ходе проведенного в 2022 г. J. Ye et al. метаанализа установлено, что эндометриоз увеличивает риск развития рака эндометрия (ОШ = 1,662) [51].

Как и эндометриоз, рак эндометрия относят к эстрогензависимым заболеваниям. Поэтому очевидна общность факторов риска этих заболеваний, связанных с повышенным воздействием эстрогенов, среди которых значительную роль играют ранний возраст наступления менархе и позднее наступление менопаузы [49]. Согласно литературным данным, в эндометриозидных гетеротопиях обнаруживается повышенный уровень ароматазы, которая необходима для синтеза эстрогенов, а также недостаток

17β-HSD (17β-гидроксистероиддегидрогеназы) 2-го типа, которая может превращать эстрадиол (E2) в менее мощный эстрон (E1). Для эктопического эндометрия характерна гипочувствительность к прогестерону и низкая экспрессия его рецепторов (PR). Избыточное накопление эстрогенов и сопутствующая резистентность к прогестерону вызывают избыточную пролиферацию эндометриозидных очагов [52]. Хотя эндометриоз относится к доброкачественным гинекологическим заболеваниям, характер его роста сходен со злокачественными новообразованиями, обладая способностями к клеточной инвазии, неконтрольному росту, стимуляции неоангиогенеза, резистенции к апоптозу и способностью к метастазированию [52].

Подтверждение коморбидности эндометриоза и рака эндометрия отражено в GWAS-исследовании, проведенном в 2018 г. J.N. Painter et al. (выборка составила 3 194 пациентки с эндометриозом и раком эндометрия и 5 330 контрольных случаев), которое позволило выявить умеренную, но значимую генетическую корреляцию между этими заболеваниями ($r_c = 0,23$; $p = 9,3 \times 10^{-3}$). В ходе исследования авторы установили плейотропные эффекты SNPs ($p = 6,0 \times 10^{-3}$) и их конкордантные изменения при формировании эндометриоза и рака эндометрия ($p = 2,0 \times 10^{-3}$), а также выявили два полиморфных локуса, связанных с развитием эндометриоза и рака эндометрия одновременно: rs2218868 *OR9Q1* (chr11q12.1; $p = 4 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,15) и rs6782972 *RN7SL216P* (chr3p24.2; $p = 3 \times 10^{-9}$;

ОШ = 1,20) [53]. В противовес полученным данным в исследовании, проведенном в 2021 г. P.F. Kho et al. (выборка составила 566 индивидуумов европейского происхождения с раком эндометрия и 75 882 контрольных случая), причинно-следственной связи между эндометриозом и возникновением рака эндометрия не выявлено. При этом авторами установлено 7 полиморфных локусов, связанных с развитием данных заболеваний [54]. Ассоциативное исследование, проведенное в 2013 г. U. Huang et al. в китайской популяции (выборка составила 460 пациенток с эндометриозом, 113 с раком эндометрия и 530 контроля), позволило выявить возможные синтропные гены, участвующие в развитии эндометриоза и рака эндометрия. В ходе проведенного анализа установлено, что полиморфизм rs1042522 *TP53* (chr17p13.1; $p < 0,01$; ОШ = 2,07) ассоциирован с развитием эндометриоза и рака эндометрия [55].

Итак, в ходе проведенных исследований обнаружен ряд GWAS-значимых синтропных генов, влияющих на развитие эндометриоза и рака эндометрия одновременно. Принимая во внимание данные эпидемиологических, генетических исследований, необходимо тщательное наблюдение за пациентками с эндометриозом для раннего выявления случаев малигнизации. Однако нет однозначных данных об эндометриозе как причине развития рака эндометрия. Требуется дальнейшие клинические исследования для опровержения или доказательства проонкогенного эффекта эндометриоза.

КОМОРБИДНОСТЬ ЭНДОМЕТРИОЗА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Согласно литературным данным, отмечается повышенная заболеваемость бронхиальной астмой среди женщин с диагностированным эндометриозом [56]. Впервые подтверждение такой взаимосвязи было выявлено в исследовании в США, в котором отмечалась высокая частота экземы, сенной лихорадки, аллергических реакций у женщин с эндометриозом [56]. В то время как в более позднем анализе сообщалось об одинаковой распространенности бронхиальной астмы среди женщин, больных эндометриозом, и здоровых женщин [57]. По данным последнего когортного исследования, проведенного в 2017 г. U.H. Peng et al. на выборке, включающей 7 337 женщин с впервые диагностированной астмой и 29 348 здоровых женщин, риск развития эндометриоза у пациенток с астмой в 1,5 раза выше в сравнении с контрольной группой [58]. Среди общих средовых факторов развития данных заболеваний отмечают курение и подверженность стрессу. Повышенная восприимчивость к аллергическим проявлениям и состояниям, связанным с аллергией, таким как астма и атопические заболевания, объясняется авторами aberrantным иммунологическим ответом и аномальной субклинической воспалительной реакцией, характерной для пациенток с эндометриозом. Имеются убедительные доказательства нарушения почти всех звеньев иммунного ответа у женщин с эндометриозом, в том числе повышенный уровень перитонеальных нейтрофилов и макрофагов, сниженная

цитотоксическая функция естественных клеток-киллеров и aberrantное количество Т- и В-лимфоцитов [59, 60].

Исследования генетической основы коморбидности эндометриоза и бронхиальной астмы представляют наибольшую значимость. На сегодняшний день проведено два полногеномных исследования, посвященных поиску синтропных генов данных заболеваний. Проведенное в 2022 г. E. Adewuyi et al. на выборке из 17 054 женщин, больных эндометриозом, 26 332 – бронхиальной астмой и 567 363 контроля исследование позволило выявить 50 GWAS-значимых полиморфных локусов, а также 17 общих генов, ассоциированных с развитием астмы и эндометриоза. В ходе исследования между этими заболеваниями обнаружена положительная генетическая корреляция ($r_G = 0,16$; $p = 2,01 \times 10^{-6}$), а также выявлены семь общих биологических путей, участвующих в развитии бронхиальной астмы и эндометриоза. Авторами отмечено, что при анализе не обнаружено доказательств, подтверждающих причинно-следственное влияние эндометриоза на риск развития астмы (и наоборот) [61]. Самый масштабный метаанализ 24 GWAS эндометриоза проведен в 2023 г. N. Rahmioglu et al. на выборке из 60 674 случаев заболевания эндометриозом, 45 886 бронхиальной астмой и 791 926 контрольных случаев среди женщин европейского и восточноазиатского происхождения. Выполненный анализ позволил идентифицировать 79 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием данных болезней. Из девяти протестированных иммунных/воспалительных состояний бронхиальная астма ($r_G = 0,17$; $p = 6,41 \times 10^{-4}$) и остеоартроз ($r_G = 0,24$; $p = 2,50 \times 10^{-8}$) показали значимые положительные генетические корреляции с эндометриозом [34].

Таким образом, на сегодняшний день коморбидность бронхиальной астмы и эндометриоза объясняется в основном за счет общих генетических факторов. Необходимы дальнейшие эпидемиологические и генетические исследования, направленные на изучение распространенности астмы у пациенток с эндометриозом, а также проведение репликативных исследований для верификации данных проведенных полногеномных исследований. В клинической практике рекомендуется проявлять осторожность в отношении наличия эндометриоза у пациенток с бронхиальной астмой.

МИГРЕНЬ И ЭНДОМЕТРИОЗ

Согласно литературным данным, в ходе нескольких эпидемиологических исследований отмечалась повышенная распространенность мигрени у женщин с эндометриозом (по данным различных авторов, от 22 до 53% и достигает 69% в подростковом возрасте) [62–64]. Отмечается, что при наличии симптома хронической тазовой боли (ХТБ) у пациенток с эндометриозом частота мигрени составляет до 67% [63]. Проведенный в 2020 г. E. Jenabi et al. метаанализ подтвердил взаимосвязь в возникновении данных болезней [65]. Как и эндометриоз, мигрень имеет наибольшую частоту у женщин репродуктивного возраста, поэтому факторы риска, связанные

с воздействием эстрогенов (меноррагия, раннее наступление менархе), представляют наибольшее значение в повышении вероятности возникновения этих заболеваний [66].

Боль является связующим звеном мигрени и эндометриоза. Одним из механизмов, влияющих как на возникновение боли у женщин с эндометриозом, так и на развитие мигрени, является феномен центральной сенситизации. Этот патологический процесс приводит к снижению порога чувствительности к болевым и неболевым раздражителям, а также к распространению болевых ощущений за пределы их обычного места возникновения. Также решающую роль в патофизиологии эндометриоза и мигрени играет действие эстрогенов. Известно, что для эндометриоза характерны локальная гиперпродукция эстрогенов, сверхэкспрессия эстрогеновых рецепторов, что способствует прогрессированию эндометриоза [67]. Доказано, что менструация является основным триггером боли при мигрени. Падение уровня эстрогенов в период менструации приводит к повышению возбудимости тригеминальных афферентных путей и нейротрансмиттерных систем, что способствует возникновению мигрени [68]. Доказательством влияния уровня эстрогенов на количество приступов мигрени также служат результаты исследований, показывающих, что применение комбинированных пероральных контрацептивов может инициировать и усугубить приступы мигрени [69].

Проведенные полногеномные исследования позволили выявить синтропные гены для эндометриоза и мигрени. В работе, опубликованной в 2020 г. E.O. Adewuyi и Y. Sapkota (выборка составила 17 054 женщины с эндометриозом, 29 208 больных с мигренью и 364 789 контрольных случаев), была установлена взаимосвязь возникновения эндометриоза и мигрени, обусловленная общими генетически контролируруемыми механизмами (связывание рецептора интерлейкина-1, локальный сигнальный путь адгезии PI3K-AKT-mTOR, сигнальные пути MAPK и TNF- α). В ходе проведенного исследования были подтверждены данные об ассоциации rs11031005 *ARL14EP-DT* (chr11p14.1; $p = 1 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,08) с развитием эндометриоза и мигрени. Учеными зарегистрированы три значимых для развития этих заболеваний гена (*ARL14EP*, *TRIM32* и *SLC35G6*), два из которых – *TRIM32* и *SLC35G6* – ранее не были идентифицированы при эндометриозе или мигрени, а также выявлена положительная генетическая корреляция между данными заболеваниями ($r_G = 0,38$; $p = 2,30 \times 10^{-25}$) [70]. Проведенный в 2023 г. N. Rahmioglu et al. полногеномный анализ позволил установить взаимосвязь между эндометриозом и различными болевыми синдромами, включая мигрень ($r_G = 0,29$; $p = 1,05 \times 10^{-16}$), головную боль ($r_G = 0,26$; $p = 4,88 \times 10^{-17}$), дорсалгию ($r_G = 0,45$; $p = 9,52 \times 10^{-16}$) и хроническую боль в спине ($r_G = 0,33$; $p = 2,89 \times 10^{-24}$) [34]. Поиск причин коморбидности эндометриоза и мигрени проведен в 2009 г. в исследовании D.R. Nyholt et al., в котором участвовали 815 монозиготных и 457 дизиготных пар близнецов женского пола. В ходе анализа установлено, что у женщин с эндометриозом наблюдался значительно повышенный риск развития мигрени по сравнению со здоровыми женщинами

(ОШ = 1,57; $p = 0,009$), а также отмечалась значимая генетическая корреляция ($r_G = 0,27$) между данными заболеваниями [71].

Итак, наличие общих патогенетических механизмов и генов, вовлеченных в развитие обоих заболеваний, говорит в пользу коморбидности эндометриоза и мигрени. При наличии мигрени у пациенток репродуктивного возраста необходимо проявлять настороженность в отношении наличия эндометриоза у данной группы пациенток.

ДЕПРЕССИЯ И ЭНДОМЕТРИОЗ

В ряде исследований указывается на значимую взаимосвязь в возникновении эндометриоза и депрессии [72]. Отмечается, что симптомы депрессии встречаются у 10–90% пациенток с эндометриозом, а при наличии симптома ХТБ распространенность достигает 86% [73]. Исследования, проведенные в 2023 г. D. Koller et al. (выборка составила 8 276 женщин с эндометриозом и 194 000 женщин контрольной группы) и H. Nassiri Kigloo et al. (выборка – 12 904 324 женщины), направленные на изучение эпидемиологии депрессии, показали повышенный риск развития депрессивных симптомов у пациенток с эндометриозом [74, 75]. Среди общих факторов риска возникновения данных болезней обращают на себя внимания стрессовые воздействия [76].

Как правило, негативные последствия для психического здоровья связывают с наличием хронической тазовой боли, которая встречается у 75% пациенток с эндометриозом. Установлено, что ХТБ увеличивает риск депрессии и других сопутствующих психических заболеваний, однако депрессия и тревожные расстройства способны возникать у пациенток с эндометриозом вне зависимости от наличия ХТБ [77]. Для пациенток с эндометриозом характерны повышенная тревожность, высокий уровень стресса, наличие опасений по поводу возможной субфертильности, снижение самооценки, беспокойство и чувство неполноценности [76]. Установлено, что риск развития депрессии у женщин меняется на протяжении всей жизни и напрямую зависит от колебания уровня половых гормонов, которые оказывают различное воздействие на головной мозг, включая модуляцию эмоционального восприятия, регуляцию настроения и реакцию на стресс, а также оказывают влияние на когнитивные функции. Совпадение повышенного риска развития депрессии с репродуктивным периодом жизни женщин указывает на то, что колебания гормонов могут способствовать нарушению настроения у женщин. Естественно возникающие периоды низкого уровня эстрогенов (предменструальный период и перименопауза) могут создавать окна повышенной уязвимости к депрессии. Известно, что эстрогены модулируют мозговые сети и процессы, связанные с изменениями в реакции на стресс, когнитивных способностей и эмоциональной дисрегуляцией, которые являются основными характеристиками депрессивных расстройств [78].

Всесторонняя оценка взаимосвязи между эндометриозом и депрессией была проведена в ходе генетических

исследований. В результате GWAS, проведенного E. Adewuyi et al. в 2021 г., показана значимая положительная генетическая корреляция между этими заболеваниями ($r_G = 0,27$; $p = 8,85 \times 10^{-27}$). В данной работе на основе метаанализа GWAS-данных по эндометриозу и депрессии (выборка составила 17 054 женщины с эндометриозом, 29 208 больных с мигренью и 364 789 контрольных случаев) установлен 31 полиморфный локус, связанный с данными заболеваниями. С помощью менделевского рандомизационного анализа авторы выявили причинно-следственное влияние депрессии на эндометриоз. Также в ходе исследования обнаружены общие пути, лежащие в основе эндометриоза и депрессии (адгезия клеток, метаболизм инозитолфосфата, нарушение регуляции сигнального пути Гиппо – Мерлин и аномалии слизистой оболочки желудка) [79]. В 2023 г. D. Koller et al. установлена значимая положительная корреляция между эндометриозом и депрессией ($r_G = 0,36$; $p = 1,5 \times 10^{-9}$), а также выявлен локус rs12666606 *DGKB* (chr7p21.2; $p = 56,1 \times 10^{-8}$; ОШ = 1,08), связанный с развитием обоих заболеваний [74].

Таким образом, принимая во внимание результаты проведенных исследований, эндометриоз и депрессия могут рассматриваться как коморбидные состояния, которые характеризуются общими патогенетическими и генетическими механизмами развития. Представленные данные диктуют необходимость интегрирования

психологической оценки женщин с эндометриозом для выявления категории пациенток, наиболее подверженных развитию депрессии, и оказания им адекватной психологической поддержки.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА И ЭНДОМЕТРИОЗ

Известно, что 85% пациенток сообщают о симптомах болезней желудочно-кишечного тракта [79]. Среди факторов риска, имеющих значение в развитии этих болезней, выделяют курение и действие стрессовых факторов [80, 81]. На сегодняшний день до конца не выяснены патогенетические и молекулярные механизмы взаимосвязи гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и эндометриоза. Однако полученные в ходе полногеномных исследований данные говорят в пользу коморбидности этих заболеваний. Проведенное E. Adewuyi et al. в 2021 г. исследование, направленное на изучение связи эндометриоза и депрессии, выявило значительную генетическую корреляцию между эндометриозом и ГЭРБ ($r_G = 0,24$), а также эндометриозом и гастритом ($r_G = 0,18$) [79]. Последующее исследование, проведенное в 2023 г. F. Yang et al. на выборке из 188 461 женщины, позволило выявить, что пациентки с ГЭРБ в 1,45 раза чаще заболели эндометриозом (ОШ = 1,44) [82].

Таким образом, анализ коморбидности эндометриоза и болезней желудка имеет важное значение для лечения

- **Таблица 2.** GWAS-исследования, направленные на анализ коморбидных заболеваний, ассоциированных с эндометриозом
- **Table 2.** GWAS studies aimed at the analysis comorbid diseases of endometriosis

Коморбидное заболевание	Авторы	Публикация	Исследуемые выборки: больные / контроль (количество SNP)	Популяция	Количество GWAS-значимых полиморфных локусов ($p \leq 5 \times 10^{-8}$)	
					Всего	Связанных с эндометриозом и коморбидным заболеванием
Рак эндометрия	J.N. Painter et al., 2018	[53]	3 194 / 5 330 (462 430)	Австралия, Великобритания	3	2
	P.F. Kho, S. Mortlock, 2021	[54]	12 270 / 46 126 (4 734 443)	Европа	22	7
Миома матки	C.S. Gallagher et al., 2019	[25]	35 474 / 267 505 (8 662 096)	Европа	7	4
	T. Masuda et al., 2019	[26]	645 / 39 556 (7645193)	Япония	1	1
Мигрень	E.O. Adewuyi, Y. Sapkota, 2020	[70]	46 262 / 364 789 (10 894 597)	Европа, Австралия, США, Япония	1	1
	N. Rahmioglu et al., 2023	[34]	60 674 / 791 926 (10 401 531)	Европа, Азия	84	0
Депрессия	E.O. Adewuyi et al., 2021	[79]	46 262 / 364 789 (10 894 597)	Европа, Австралия, США, Япония	31	31
Бронхиальная астма	E.O. Adewuyi, D. Mehta, 2022	[61]	43 386 / 567 363 (10 894 597)	Европа, Австралия, США, Япония	50	50
	N. Rahmioglu et al., 2023	[34]	60 674 / 791 926 (10 401 531)	Европа, Азия	84	79
Бесплодие	N. Rahmioglu et al., 2023	[34]	60 674 / 791 926 (10 401 531)	Европа, Азия	84	2
Заболевания желудка	E.O. Adewuyi et al., 2021	[79]	46 262 / 364 789 (10 894 597)	Европа, Австралия, США, Япония	31	0

симптомов обоих заболеваний. С одной стороны, установленная причинная роль ГЭРБ в развитии эндометриоза говорит о том, что лечение ГЭРБ способно уменьшить риск возникновения эндометриоза. С другой стороны, знание данной взаимосвязи диктует необходимость проявлять осторожность в отношении назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) при болях, связанных с эндометриозом, поскольку они имеют побочный эффект в виде поражения желудочно-кишечного тракта.

По результатам проведенных GWAS установлено более 170 полиморфных локусов, ассоциированных с развитием эндометриоза и различных коморбидных заболеваний (табл. 2), выявлена положительная корреляция между эндометриозом и данными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, в настоящее время в литературе имеются данные, указывающие на коморбидность эндометриоза и различных заболеваний, таких как миома матки, рак эндометрия,

мигрень, депрессия, бесплодие, бронхиальная астма, а также заболевания желудка. В ее основе лежит общность факторов риска с описанными болезнями (ранний возраст менархе, меноррагия, отсутствие родов в анамнезе, поздняя менопауза, хронические ВЗОМТ, воздействие фталатных эфиров, а также курение и хронический стресс), молекулярно-патогенетических механизмов (изменения экспрессии генов, уровня половых гормонов, aberrantный иммунный ответ, субклиническая воспалительная реакция, гиперэстрогения, характерные как для эндометриоза, так и для коморбидных болезней). Важной основой этой коморбидности являются синтропные гены, участвующие в развитии данных болезней. Проведенные исследования диктуют необходимость учитывать в клинической практике синтропию эндометриоза с другими заболеваниями, что, в свою очередь, требует мультидисциплинарного подхода к ведению пациенток с эндометриозом.

Поступила / Received 16.09.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2024
 Принята в печать / Accepted 14.10.2024



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/repro20222801154>.
 Adamyant 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/repro20222801154>.
- Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shaley V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG*. 2018;125(1):55–62. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14711>.
- Волкова СВ, Абитова МЗ, Михалева ЛМ, Хамошина МБ, Оразов МР. Причины бесплодия при эндометриозе: версии и контраверсии XXI в. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(3):110–114. Режим доступа: <https://elibrary.ru/uhykut>.
 Volkova SV, Abitova MZ, Mihaleva LM, Khamoshina MB, Orazov MR. Reasons for infertility at endometriosis: Versions and contraversions of the XXI century. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020;8(3):110–114. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/uhykut>.
- Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, Martin DC. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615. <https://doi.org/10.3390/ijms20225615>.
- Сухих ГТ, Серов ВН, Адамян ЛВ, Баранов ИИ, Беженарь ВФ, Габидулина РИ и др. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология*. 2023;5(5):159–176. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.132>.
 Sukhikh GT, Serov VN, Adamyant LV, Baranov II, Bezhenar VF, Gabidullina RI et al. Algorithms for the management of patients with endometriosis: the agreed position of experts of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2023;5(5):159–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.132>.
- Самойлова АВ, Гунин АГ, Сидоров АЕ, Денисова ТГ, Чернышов ВВ, Смирнова ТЛ. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):118–132. <https://doi.org/10.17116/repro202026051118>.
 Samoilova AV, Gunin AG, Sidorov AE, Denisova TG, Chernyshov VV, Smirnova TL. Actual research trends in etiology and pathogenesis of endometriosis (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):118–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro202026051118>.
- McGrath IM, Montgomery GW, Mortlock S. Insights from Mendelian randomization and genetic correlation analyses into the relationship between endometriosis and its comorbidities. *Hum Reprod Update*. 2023;29(5):655–674. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad009>.
- Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8).
- Makovski TT, Schmitz S, Zeegers MP, Stranges S, van den Akker M. Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019;53:100903. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.005>.
- Kuan V, Denaxas S, Patalay P, Nitsch D, Mathur R, Gonzalez-Izquierdo A. Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study. *Lancet Digit Health*. 2023;5(1):e16–e27. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(22\)00187-X](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00187-X).
- Пузырев ВП. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015;51(4):491–502. <https://doi.org/10.7868/S0016675815040098>.
 Puzyrev VP. Genetic bases of human comorbidity. *Russian Journal of Genetics*. 2015;51(4):491–502. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0016675815040098>.
- Туманова УН, Щеголев АИ, Павлович СВ, Серов ВН. Факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2020;2(2):68–75. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.2.68-75>.
 Tumanova UN, Shchegolev AI, Pavlovich SV, Serov VN. Risk factors for the development of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;2(2):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.2.68-75>.
- Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Верзилина ИН, Чурновос МИ. Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(1):82–86. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
 Ponomarenko IV, Polonikov AV, Verzilina IN, Churnosov MI. Molecular genetic determinants of the development of endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(1):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86>.
- Пузырев ВП, Фрейдин МБ. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. *Acta Naturae*. 2009;1(3):57–63. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mudadl>.
 Puzyrev VP, Freidin MB. Genetic view on the phenomenon of combined diseases in man. *Acta naturae*. 2009;1(3):57–63. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mudadl>.
- 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>.
- 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>.
- Ponomarenko MS, Reshetnikov EA, Churnosova MM, Reshetnikova YuN, Churnosov VI, Ponomarenko IV. Comorbidity and syntropy of benign proliferative diseases of the female reproductive system: non-genetic, genetic, and epigenetic factors (review). *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(4):544–556. <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-4-0-9>.
- Помомарева ТА, Алтухова ОБ, Пономаренко ИВ, Чурновос МИ. Роль генетических факторов в формировании эндометриозных поражений. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2023;17(4):443–454. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.
 Ponomareva TA, Altuchova OB, Ponomarenko IV, Churnosov MI. The role of genetic factors in developing endometrioid lesions. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(4):443–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.434>.
- Демакова НА. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):26–39. <https://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.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>.
20. Nezhat C, Li A, Abed S, Balassiano E, Soliemannjad R, Nezhat A et al. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas. *JSLs*. 2016;20(3):e2016.00053. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2016.00053>.
 21. 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>.
 22. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносов 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 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>.
 23. 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>.
 24. Баранов ВС. Эндометриоз и миома матки с позиции системной генетики. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):5–7. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/endometrioz-i-mioma-matki-s-pozitsii-sistemnoy-genetiki>.
Baranov VS. Endometriosis and uterine fibroids from the perspective of systemic genetics. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):5–7. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/endometrioz-i-mioma-matki-s-pozitsii-sistemnoy-genetiki>.
 25. Gallagher CS, Mäkinen, 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>.
 26. 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>.
 27. Govindan S, Shaik NA, Vedicherla B, Kodati V, Rao KP, Hasan Q. Estrogen receptor-alpha gene (T/C) Pvu II polymorphism in endometriosis and uterine fibroids. *Dis Markers*. 2009;26(4):149–154. <https://doi.org/10.3233/DMA-2009-0625>.
 28. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Lin CC, Tsai CH. T homozygote and allele of epidermal growth factor receptor 2073 gene polymorphism are associated with higher susceptibility to endometriosis and leiomyomas. *Fertil Steril*. 2005;83(3):796–799. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.08.032>.
 29. Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Wang YK, Yeh LS, Lin CS. Angiotensin I-converting enzyme insertion-related genotypes and allele are associated with higher susceptibility of endometriosis and leiomyoma. *Mol Reprod Dev*. 2007;74(7):808–814. <https://doi.org/10.1002/mrd.20474>.
 30. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol*. 2022;13:1020827. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>.
 31. Abu Hashim H, Elaraby S, Fouda AA, Rakhawy ME. The prevalence of adenomyosis in an infertile population: a cross-sectional study. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(6):842–850. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.011>.
 32. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina*. 2020;56(9):460. <https://doi.org/10.3390/medicina56090460>.
 33. Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA. Etiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2019;23(3):273–280. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>.
 34. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghiasi M, Møller PL, Stefansdottir L, Galarneau G et al. The genetic basis of endometriosis and comorbidity with other pain and inflammatory conditions. *Nat Genet*. 2023;55(3):423–436. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01323-z>.
 35. Kanellopoulos D, Karagianni D, Pergialiotis V, Nikitheas N, Lazaris AK, Iliopoulos D. Endometriosis and Infertility: A Review of the Literature. *Maedica*. 2022;17(2):458–463. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9375884/>.
 36. Zulli K, Bianco B, Mafra FA, Teles JS, Christofolini DM, Barbosa CP. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(6):567–571. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000600010>.
 37. Teles JS, Bianco B, Vilarino FL, André GM, Christofolini DM, Barbosa CP. Association of FCRL3 C-169T promoter single-nucleotide polymorphism with idiopathic infertility and infertility-related endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2011;89(2):212–215. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.02.007>.
 38. Ruiz LA, Dutil J, Ruiz A, Fourquet J, Abac S, Laboy J, Flores I. Single-nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like protein 4 and complement component 3 genes are associated with increased risk for endometriosis and endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2011;96(2):512–515. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.06.001>.
 39. Lamp M, Peters M, Reinmaa E, Haller-Kikkatalo K, Kaart T, Kadastik U et al. Polymorphisms in ESR1, ESR2 and HSD17B1 genes are associated with fertility status in endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(6):425–433. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.495434>.
 40. Bianco B, Lerner TG, Trevisan CM, Cavalcanti V, Christofolini DM, Barbosa CP. The nuclear factor- κ B functional promoter polymorphism is associated with endometriosis and infertility. *Hum Immunol*. 2012;73(11):1190–1193. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.08.008>.
 41. Paskulin DD, Cunha-Filho JS, Souza CA, Bortolini MC, Hainaut P, Ashton-Prolla P. TP53 PIN3 and PEX4 polymorphisms and infertility associated with endometriosis or with post-in vitro fertilization implantation failure. *Cell Death Dis*. 2012;3(9):e392. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.116>.
 42. Wang W, Li Y, Maitiuheti M, Yang R, Wu Z, Wang T et al. Association of an oestrogen receptor gene polymorphism in Chinese Han women with endometriosis and endometriosis-related infertility. *Reprod Biomed Online*. 2013;26(1):93–98. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.007>.
 43. Peluso C, Christofolini DM, Goldman CS, Mafra FA, Cavalcanti V, Barbosa CP, Bianco B. TYK2 rs34536443 polymorphism is associated with a decreased susceptibility to endometriosis-related infertility. *Hum Immunol*. 2013;74(1):93–97. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.09.007>.
 44. Kang S, Li Y, Li B, Wang N, Zhou RM, Zhao XW. Genetic variation of the E-cadherin gene is associated with primary infertility in patients with ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1149–1154. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.005>.
 45. Szczepańska M, Mostowska A, Wirstlein P, Skrzypczak J, Misztal M, Jagodziński PP. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Mol Med Rep*. 2015;12(5):7109–7115. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4309>.
 46. De Conto E, Matte Ú, Bilibio JP, Genro VK, Souza CA, Leão DP, Cunha-Filho JS. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(12):1667–1672. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1026-z>.
 47. Irimia T, Pușcașiu L, Mitranovici MI, Crișan A, Budianu MA, Bănescu C et al. Oxidative-Stress Related Gene Polymorphism in Endometriosis-Associated Infertility. *Medicina*. 2022;58(8):1105. <https://doi.org/10.3390/medicina58081105>.
 48. Hermens M, van Altena AM, van der Aa M, Bulten J, van Vliet HAAM, Siebers AG, Bekkers RLM. Endometrial cancer prognosis in women with endometriosis and adenomyosis: A retrospective nationwide cohort study of 40 840 women. *Int J Cancer*. 2022;150(9):1439–1446. <https://doi.org/10.1002/ijc.33907>.
 49. Kalaitzopoulos DR, Mitsopoulou A, Iliopoulou SM, Daniilidis A, Samartzis EP, Economopoulos KP. Association between endometriosis and gynecological cancers: a critical review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):355–367. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05445-1>.
 50. Li J, Liu R, Tang S, Feng F, Liu C, Wang L et al. Impact of endometriosis on risk of ovarian, endometrial and cervical cancers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(1):35–46. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4968-1>.
 51. Ye J, Peng H, Huang X, Qi X. The association between endometriosis and risk of endometrial cancer and breast cancer: a meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):455. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02028-x>.
 52. Monnig N, Fattet AJ, Kosciński I. Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement. *Biomedicines*. 2023;11(3):978. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030978>.
 53. Painter JN, O'Mara TA, Morris AP, Cheng TH, Gorman M, Martin L et al. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer Med*. 2018;7(5):1978–1987. <https://doi.org/10.1002/cam4.1445>.
 54. Kho PF, Mortlock S, Endometrial Cancer Association Consortium, International Endometriosis Genetics Consortium, Rogers PAW, Nyholt DR et al. Genetic analyses of gynecological disease identify genetic relationships between uterine fibroids and endometrial cancer, and a novel endometrial cancer genetic risk region at the WNT4 1p36.12 locus. *Hum Genet*. 2021;140(9):1353–1365. <https://doi.org/10.1007/s00439-021-02312-0>.
 55. Huang Y, Zong L, Lin J, Fu Y, Liu Z, Mao T et al. Association of P53 gene polymorphisms with susceptibility to endometriosis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2013;30(3):335–339. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2013.03.019>.
 56. Sinaai N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2715–2724. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.10.2715>.
 57. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiró E, Burgos J, Expósito A. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus*. 2007;16(9):736–740. <https://doi.org/10.1177/0961203307081339>.
 58. Peng YH, Su SY, Liao WC, Huang CW, Hsu CY, Chen HJ et al. Asthma is associated with endometriosis: A retrospective population-based cohort study. *Respir Med*. 2017;132:112–116. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.004>.
 59. Nowakowska A, Kwas K, Fornalczyk A, Wilczyński J, Szubert M. Correlation between Endometriosis and Selected Allergic and Autoimmune Diseases and Eating Habits. *Medicina*. 2022;58(8):1038. <https://doi.org/10.3390/medicina58081038>.

60. Giacomini E, Minetto S, Li Piani L, Pagliardini L, Somigliana E, Viganò P. Genetics and Inflammation in Endometriosis: Improving Knowledge for Development of New Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):9035. <https://doi.org/10.3390/ijms22169035>.
61. Adewuyi EO, Mehta D, International Endogene Consortium (IEC), 23andMe Research Team, Nyholt DR. Genetic overlap analysis of endometriosis and asthma identifies shared loci implicating sex hormones and thyroid signalling pathways. *Hum Reprod.* 2022;37(2):366–383. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab254>.
62. Wu Y, Wang H, Chen S, Lin Y, Xie X, Zhong G, Zhang Q. Migraine Is More Prevalent in Advanced-Stage Endometriosis, Especially When Co-Occurring with Adenomyosis. *Front Endocrinol.* 2021;12:814474. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.814474>.
63. Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Vatel M, Marcellin L, Santulli P, Chapron C, Plu-Bureau G. Migraine in relation with endometriosis phenotypes: Results from a French case-control study. *Cephalalgia.* 2020;40(6):606–613. <https://doi.org/10.1177/0333102419893965>.
64. Miller JA, Missmer SA, Vitonis AF, Sarda V, Lauffer MR, DiVasta AD. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil Steril.* 2018;109(4):685–690. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.016>.
65. Jenabi E, Khazaei S. Endometriosis and migraine headache risk: a meta-analysis. *Women Health.* 2020;60(8):939–945. <https://doi.org/10.1080/03630242.2020.1779905>.
66. Pasquini B, Seravalli V, Vannuccini S, La Torre F, Geppetti P, Iannone L et al. Endometriosis and the diagnosis of different forms of migraine: an association with dysmenorrhoea. *Reprod Biomed Online.* 2023;47(1):71–76. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.03.020>.
67. Андреев АЕ, Клейменова ТС, Дробинцева АО, Полякова ВО, Кветной ИМ. Сигнальные молекулы, вовлеченные в образование новых нервных окончаний при эндометриозе (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):94–107. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
Andreev AE, Kleimenova TS, Drobintseva AO, Polyakova VO, Kvetnoy IM. Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):94–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-7>.
68. Frankel LR, Medina R, Ashley M, Lopez JL, Concepcion L. Status Migrainosus and Endometriosis: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* 2021;13(11):e19621. <https://doi.org/10.7759/cureus.19621>.
69. Voedisch AJ, Hindiyyeh N. Combined hormonal contraception and migraine: are we being too strict? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(6):452–458. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000586>.
70. Adewuyi EO, Sapkota Y, International Endogene Consortium Iec, andMe Research Team, International Headache Genetics Consortium Ihgc, Auta A et al. Shared Molecular Genetic Mechanisms Underlie Endometriosis and Migraine Comorbidity. *Genes.* 2020;11(3):268. <https://doi.org/10.3390/genes11030268>.
71. Nyholt DR, Gillespie NG, Merikangas KR, Treloar SA, Martin NG, Montgomery GW. Common genetic influences underlie comorbidity of migraine and endometriosis. *Genet Epidemiol.* 2009;33(2):105–113. <https://doi.org/10.1002/gepi.20361>.
72. van Barneveld E, Manders J, van Osch FHM, van Poll M, Visser L, van Hanegen N et al. Depression, Anxiety, and Correlating Factors in Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health.* 2022;31(2):219–230. <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0021>.
73. Szyplowska M, Tarkowski R, Kulak K. The impact of endometriosis on depressive and anxiety symptoms and quality of life: a systematic review. *Front Public Health.* 2023;11:1230303. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1230303>.
74. Koller D, Pathak GA, Wendt FR, Tylee DS, Levey DF, Overstreet C et al. Epidemiologic and Genetic Associations of Endometriosis With Depression, Anxiety, and Eating Disorders. *JAMA Netw Open.* 2023;6(1):e2251214. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.51214>.
75. Nassiri Kigloo H, Itani R, Montreuil T, Feferkorn I, Raina J, Tulandi T et al. Endometriosis, chronic pain, anxiety, and depression: A retrospective study among 12 million women. *J Affect Disord.* 2023;346:260–265. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.11.034>.
76. Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression – A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):3641. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103641>.
77. Chen LC, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. *J Affect Disord.* 2016;190:282–285. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.030>.
78. Albert KM, Newhouse PA. Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2019;15:399–423. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557>.
79. Adewuyi EO, Mehta D, Sapkota Y, International Endogene Consortium, 23andMe Research Team, Auta A et al. Genetic analysis of endometriosis and depression identifies shared loci and implicates causal links with gastric mucosa abnormality. *Hum Genet.* 2021;140(3):529–552. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>.
80. Junkka SS, Ohlsson B. Associations and gastrointestinal symptoms in women with endometriosis in comparison to women with irritable bowel syndrome: a study based on a population cohort. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):228. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02861-w>.
81. McGrath IM, International Endometriosis Genetics Consortium, Montgomery GW, Mortlock S. Genomic characterisation of the overlap of endometriosis with 76 comorbidities identifies pleiotropic and causal mechanisms underlying disease risk. *Hum Genet.* 2023;142(9):1345–1360. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02223-6>.
82. Yang F, Wu Y, Hockey R, International Endometriosis Genetics Consortium, Doust J, Mishra GD et al. Evidence of shared genetic factors in the etiology of gastrointestinal disorders and endometriosis and clinical implications for disease management. *Cell Rep Med.* 2023;4(11):101250. <https://doi.org/10.1016/j.xcrim.2023.101250>.

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:

Пономарева Татьяна Андреевна, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; врач – акушер-гинеколог, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9; gybaarbusova@icloud.com

Алтухова Оксана Борисовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; заведующая отделением гинекологии, Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, д. 8/9; altuhova_o@bsu.edu.ru

Пономаренко Ирина Васильевна, д.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Ponomareva, Postgraduate Student of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Belgorod Regional Clinical Hospital of St Joasaph; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia; rybaarbusova@icloud.com

Oksana B. Altukhova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; Head of the Department of Gynecology, Belgorod Regional Clinical Hospital of St Joasaph; 8/9, Nekrasov St., Belgorod, 308015, Russia; altuhova_o@bsu.edu.ru

Irina V. Ponomarenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; ponomarenko_i@bsu.edu.ru

Mikhail I. Churnosov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical and Biological Disciplines, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308007, Russia; churnosov@bsu.edu.ru

Подходы к ранней диагностике атипичного гемолитико-уремического синдрома после родоразрешения

Т.В. Кирсанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1470-4311>, a_tatya@mail.ru

А.И. Балакирева², <https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>, blkrvmd@gmail.com

Т.А. Федорова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>, tfedorova1@mail.ru

Е.П. Колобов³, <https://orcid.org/0009-0000-9798-5640>

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

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

³ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Резюме

Введение. Разграничение состояний, сопровождающихся развитием тромботической микроангиопатии (ТМА) в акушерстве, до сих пор представляется довольно сложной задачей. В настоящее время считается, что ключом к дифференциальной диагностике является влияние родоразрешения на регресс симптомов ТМА: если после родоразрешения гемолиз и тромбоцитопения регрессируют, то можно говорить о HELLP-синдроме. Если нет, то следует думать об аГУС. аГУС – крайне редкое заболевание, характеризующееся развитием ТМА с преимущественным острым повреждением почек. Однако задача диагностики усложняется еще и возможным наложением одного процесса на другой: так, HELLP-синдром может стать триггером для развития аГУС, но кто из пациенток в большей степени подвержен этой трансформации, неясно.

Цель. Определить клинические и лабораторные критерии, которые могут быть использованы в ранней диагностике аГУС сразу после родоразрешения.

Материалы и методы. В исследование было включено 230 пациенток, из которых 71 женщине был поставлен диагноз «аГУС», 124 – «HELLP-синдром», а 35 пациенток без признаков ТМА были включены в контрольную группу. Были оценены и сопоставлены основные клинико-анамнестические и лабораторные данные.

Результаты. Женщины с HELLP-синдромом и аГУС были сопоставимы по возрасту, частоте оперативного родоразрешения и гестационному возрасту на момент родов, а также неблагоприятным перинатальным исходам. Пиковые значения сывороточного креатинина и ЛДГ после родов были наиболее полезными для раннего предположения о развитии аГУС. Уровень сывороточного креатинина более 142 мкмоль/л и ЛДГ более 1391 ЕД/л ассоциированы с трансформацией HELLP-синдрома в аГУС.

Заключение. Мы пришли к выводу, что стандартные лабораторные данные, в частности пиковый сывороточный креатинин и ЛДГ, могут быть использованы как помощники в ранней диагностике аГУС.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, атипичный гемолитико-уремический синдром, HELLP-синдром, пре-эклампсия, экулизумаб

Для цитирования: Кирсанова ТВ, Балакирева АИ, Федорова ТА, Колобов ЕП. Подходы к ранней диагностике атипичного гемолитико-уремического синдрома после родоразрешения. *Медицинский совет.* 2024;18(17):104–112. <https://doi.org/10.21518/ms2024-498>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to early detection of atypical hemolytic-uremic syndrome after childbirth

Tatiana V. Kirsanova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1470-4311>, a_tatya@mail.ru

Alina I. Balakireva², <https://orcid.org/0000-0003-0362-580X>, blkrvmd@gmail.com

Tatiana A. Fedorova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6883-4456>, tfedorova1@mail.ru

Evgenii P. Kolobov³, <https://orcid.org/0009-0000-9798-5640>

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

² Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

³ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Differentiating conditions accompanied by the development of thrombotic microangiopathy (TMA) in obstetrics is still rather challenging. Our present opinion is that the effect of childbirth on the TMA symptom regression is the key to differential diagnosis. If hemolysis and thrombocytopenia regress after childbirth, we can talk about HELLP syndrome. If not, we should think about atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). aHUS is an extremely rare disease characterized by TMA

predominantly involving acute kidney injury. However, the diagnostic task can also be difficult due to possible overlapping one process with another: for example, HELLP syndrome can trigger aHUS, but which of the patients is more susceptible to this transformation is unclear.

Aim. To identify clinical and laboratory criteria that can be used to early detect aHUS immediately after childbirth.

Materials and methods. A total of 230 patients were enrolled in the study, of whom 71 women were diagnosed with aHUS, 124 patients with HELLP syndrome, and 35 patients without signs of TMA were enrolled in the control group. We assessed and compared the main clinical, anamnestic and laboratory findings.

Results. Women with HELLP syndrome and aHUS were comparable in terms of age, frequency of operative delivery and gestational age at delivery, and adverse perinatal outcomes. Peak serum creatinine and LDH values after delivery were the most useful to early predict aHUS. Serum creatinine > 142 $\mu\text{mol/L}$ and LDH > 1391 U/L were associated with the transformation of HELLP syndrome into aHUS.

Conclusion. We concluded that standard laboratory data, most specifically peak serum creatinine and LDH, may be used to aid in the early diagnosis of aHUS.

Keywords: thrombotic microangiopathy, atypical hemolytic uremic syndrome, HELLP syndrome, preeclampsia, eculizumab

For citation: Kirsanova TV, Balakireva AI, Fedorova TA, Kolobov EP. Approaches to early detection of atypical hemolytic-uremic syndrome after childbirth. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(17):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-498>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на появившуюся возможность идентификации различных вариантов тромботической микроангиопатии (ТМА), развивающихся при беременности или в ранний послеродовой период, атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) остается диагнозом исключения. аГУС представляет собой избыточную активацию системы комплемента с развитием комплементарного шторма и повреждением эндотелия во многих органах и системах, прежде всего в почках [1]. Во время беременности большинство вариантов ТМА развиваются молниеносно и представляют серьезную опасность для жизни [2–7]. Сложность быстрой диагностики в акушерстве заключается и в том, что клинически все ТМА проявляются абсолютно однотипно: тромбоцитопенией потребления и микроангиопатической гемолитической анемией с поражением различных органов, главным образом почек, печени, легких и ЦНС [4, 5, 8, 9].

Поскольку клинико-лабораторный профиль при различных вариантах ТМА в акушерстве схож, и все эти заболевания связаны с высокой перинатальной и материнской смертностью, а при HELLP-синдроме до регресса симптомов ТМА после родов может пройти 48–72 ч, до сих пор обсуждаются подходы ранней диагностики аГУС и быстрого выбора тактики лечения для улучшения прогноза [10].

В 2011 г. произошел прорыв в лечении аГУС: на рынок вышел экулизумаб – препарат из группы моноклональных антител, блокирующий C5-компонент комплемента и тем самым блокирующий формирование мембраноатакующего комплекса. Экулизумаб эффективно подавляет избыточную активацию альтернативного пути и одобрен FDA в качестве терапии первой линии всех вариантов аГУС [11, 12]. В нашей стране с 2019 г. лечение всех пациентов с аГУС проводится биоаналогом экулизумаба, изученным в различных исследованиях и хорошо зарекомендовавшим себя [13–17]. Однако на исключение других вариантов ТМА уходит не менее трех дней,

все ориентировочные прикроватные шкалы в акушерстве дают высокий процент погрешности, тогда как промедление с началом терапии недопустимо. Возможно, поэтому во многих странах именно плазмообмен используется в качестве неспецифической терапевтической стратегии первого ряда для лечения всех вариантов ТМА в акушерстве сразу после родоразрешения.

Кроме однотипности проявлений, еще одной сложностью всех вариантов ТМА, впервые развившихся при беременности, является невозможность провести дифференциальную диагностику до родоразрешения. Даже если ранее уже был установлен диагноз «аГУС» или «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура» (ТТП), рецидив ТМА при беременности не всегда является рецидивом ранее установленной болезни, т. к. преэклампсия (ПЭ) также может иметь различные проявления ТМА, однако ее патогенез заключается в выработке антиангиогенных субстанций ишемизированной плацентой, поэтому после удаления плаценты проявления ТМА купируются. Обычно при развитии симптомокомплекса ТМА во время беременности диагностируется HELLP-синдром – осложненное течение тяжелой преэклампсии. Единственным радикальным методом лечения HELLP-синдрома как варианта ПЭ является родоразрешение, после которого большинство женщин выздоравливают в течение 2–3 дней [18].

Однако у некоторых женщин наблюдается тяжелая ТМА, которая прогрессирует после родов, и в таких случаях после исключения других вариантов ТМА диагноз пересматривается на аГУС [19, 20]. Считается, что во время беременности развивается до 20% всех случаев аГУС [1, 19, 20].

Как уже было отмечено, клинические признаки аГУС, связанного с беременностью, совпадают с таковыми при HELLP-синдроме, но аГУС характеризуется плохим прогнозом и крайне тяжелым течением. Хотя аГУС и является орфанным заболеванием с предполагаемой заболеваемостью 0,23/год на миллион человек, крайне важно быстро заподозрить его, поскольку лечение аГУС отличается

от терапии HELLP-синдрома. Без антикомплементарной терапии при аГУС существует крайне высокий риск прогрессии до терминальной почечной недостаточности и даже смерти. Кроме того, при формировании терминальной почечной недостаточности и планировании трансплантации почки пациентки имеют высокий риск рецидива аГУС и потери аллотрансплантата.

В 2021 г. опубликована статья R.M. Burwick et al. [21], в которой была произведена попытка выделить лабораторные предикторы перехода HELLP-синдрома в аГУС на основании изучения 46 опубликованных мировых случаев аГУС и 45 «собственных» случаев HELLP-синдрома. Оказалось, что пиковые значения сывороточного креатинина и ЛДГ после родов были наиболее чувствительны при трансформации HELLP-синдрома в аГУС с площадью под кривой 0,996 (95% ДИ 0,99–1,0) и 0,91 (95% ДИ 0,83–0,98) соответственно. Сывороточный креатинин $\geq 1,9$ мг/дл, ЛДГ ≥ 1832 ЕД/л или сывороточный креатинин $\geq 1,9$ мг/дл в сочетании с ЛДГ ≥ 600 ЕД/л были оптимальными порогами для диагностики аГУС.

Авторы пришли к выводу, что креатинин и ЛДГ могут быть использованы в качестве дополнительных помогающих критериев для дифференциации аГУС и HELLP-синдрома уже в раннем послеродовом периоде.

Мы решили выполнить аналогичное исследование и поискать общие лабораторные предикторы трансформации HELLP-синдрома в аГУС. Таким образом, **целью** исследования стало определение клинических и лабораторных показателей, которые могут быть использованы в ранней диагностике аГУС сразу после родоразрешения

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В многоцентровое наблюдательное исследование включено 230 беременных, рожениц или родильниц в возрасте от 17 до 45 лет ($30,5 \pm 4,6$), которые с 2012 по 2023 г. наблюдались и получали лечение или в ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, или в перинатальных центрах Российской Федерации (регистр катастрофических акушерских состояний) с последующим переводом в ряде случаев в ФГБУ НМИЦ АГП. Пациентки были разделены на следующие группы:

В 1-ю группу была включена 71 пациентка с аГУС в возрасте от 17 до 42 лет ($29,40 \pm 6,72$ года). Диагноз «аГУС» устанавливался на основании возникновения или прогрессии признаков ТМА после родоразрешения с исключением инфекционного процесса, отрицательными значениями антифосфолипидных антител и АНФ и при уровне ADAMTS-13 более 10% (для исключения ТТП). Всем пациенткам выполнялось исследование стула на STEC (шига-токсин-продуцирующую *E. coli*), что исключало развитие типичного ГУС.

Во 2-ю группу было включено 124 пациентки с HELLP-синдромом в возрасте от 19 до 46 лет, средний возраст $33,27 \pm 5,01$ года. HELLP-синдром был установлен согласно критериям Tennessee: тромбоциты менее 100×10^9 кл/мл, АСТ или АЛТ более 70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л. В исследование были включены пациентки с полным

и частичным HELLP-синдромом. Суммарно в исследование вошло 22 пациентки с парциальным HELLP-синдромом: без тромбоцитопении – 13 пациенток (11,29%), без цитолиза – 9 пациенток (7,25%).

Согласно классификации Mississippi, которая разделяет HELLP-синдром в зависимости от тяжести тромбоцитопении на три группы, I классу соответствовало 32 пациентки (25,81%), у них минимальные значения тромбоцитов варьировали до 50×10^9 /л; II классу (тромбоцитопения $50-100 \times 10^9$ /л) – 44 пациентки (35,48%), значения тромбоцитов от 51 до 99×10^9 /л; III классу (тромбоцитопения $100-150 \times 10^9$ /л) – 26 пациенток (20,96%), значения тромбоцитов от 104 до 150×10^9 /л.

3-я группа была отобрана после родоразрешения и представляла собой контрольную выборку, куда было включено 35 женщин от 23 до 38 лет (средний возраст $31,86 \pm 4,96$ года) с нормально протекавшей беременностью и послеродовым периодом без признаков ТМА. Столь малая группа контроля объясняется тем, что в нее отбирались пациентки не только без клинико-лабораторных признаков ПЭ, более того – с нормальным уровнем соотношения про- и антиангиогенных субстанций (sFlt/PlGF), дисбаланс которых является основным субстратом преэклампсии. Столь педантичный отбор позволил нам набрать небольшую группу пациенток, у которых ПЭ не может дебютировать после родоразрешения.

У всех пациенток оценивался возраст, акушерский анамнез, а также рутинный лабораторный набор: общий анализ крови, креатинин сыворотки (СКр), АЛТ, АСТ, ЛДГ, шизоциты.

Статистический анализ

Все данные вносились в электронные таблицы в программе Microsoft Excel. Статистическая обработка выполнялась с помощью программного пакета SPSS Statistics. Учитывая, что все полученные нами выборки являлись непараметрическими, для описания количественных данных рассчитывались медиана, 25-й и 75-й квартили; для определения статистической значимости различий применялся критерий Манна – Уитни; для оценки специфичности и чувствительности использовался ROC-анализ. Различия между группами сравнивались с использованием непарного t-критерия, критерия суммы рангов Вилкоксона или критерия χ^2 . Статистическая значимость определялась по $p < 0,01$ с учетом множественных сравнений. Были определены показатели чувствительности и специфичности для диагностики аГУС, связанного с беременностью, и максимальное значение для статистики Youden J ($J = \text{чувствительность} + \text{специфичность} - 1$) использовалось для определения оптимальной точки отсечения для отдельных лабораторных параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании R.M. Burwick et al. [21] пациентки с HELLP-синдромом были старше. В нашем исследовании статистически значимых различий в возрасте беременных обнаружено не было. Интересно, что несовершеннолетние

пациентки были только в 1-й группе. Распределение женщин по возрасту представлено в *табл. 1*.

В связи с тем что в ряде работ говорится о том, что аГУС чаще развивается при второй и далее беременности, а HELLP-синдром – при 1-й, мы проанализировали акушерский анамнез (*табл. 2*).

Среди пациенток с HELLP-синдромом было больше первобеременных, а также пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Средние сроки родоразрешения в 1-й группе составили $31,55 \pm 1,56$ нед.

Пациентки из этой группы были родоразрешены преимущественно путем КС (64,79%) в связи с медицинскими показаниями для планового или экстренного оперативного родоразрешения (такие как тяжелая преэклампсия, ухудшение состояния плода в связи с острой гипоксией, излитие околоплодных вод при неготовности родовых путей, несостоятельность рубца на матке, тазовое предлежание плода и др.). 35,21% пациенток из 1-й группы были родоразрешены через естественные родовые пути, в 3 случаях (12,00%) роды были индуцированы после диагностированной антенатальной гибели плода.

Во 2-й группе средний срок родоразрешения составил $31,48 \pm 1,02$ нед. 15 из 124 женщин (12,09%) с HELLP-синдромом были родоразрешены через естественные родовые пути. 87,91% пациенток с HELLP-синдромом были родоразрешены экстренно путем КС в связи с нарастанием тяжести ПЭ.

В 3-й группе 74,28% (26 из 35) женщин были родоразрешены через естественные родовые пути, а 25,72% (9 из 35) женщин было выполнено плановое КС по следующим акушерским показаниям: тазовое предлежание, узкий таз, множественная миома матки или рубец на матке. Средний срок родоразрешения в этой группе составил $39,05 \pm 0,29$ нед. Средние сроки родоразрешения представлены на *рис. 1*.

Статистически значимых отличий в сроках родоразрешения среди пациенток 1-й и 2-й групп выявлено не было.

Многплодные беременности отмечались только в 1-й и 2-й группах пациенток. У 16 из 124 пациенток (12,90%) с HELLP-синдромом была подтверждена многоплодная беременность, одна из них тремя плодами (один новорожденный из тройни погиб в ОРИТ в связи с недоношенностью и развитием инфекционных осложнений). В одном случае была диагностирована антенатальная гибель одного из двух плодов. В группе с аГУС у двух пациенток (2,82%) беременность дихориальной диамниотической двойней закончилась живорождением.

В 1-й группе процент мертворожденности составил 26,76%. У 14 из 71 роженицы была диагностирована антенатальная гибель плода (19,71%) вследствие гипоксии. 5 младенцев (7,04%) погибли в раннем послеродовом периоде в связи с высокой степенью недоношенности.

При оценке исхода родов у пациенток во 2-й группе процент мертворожденности составил 15,32% (19 из 124) в связи с антенатальной гибелью плода вследствие гипоксии. 11 (8,87%) младенцев у пациенток с HELLP-синдромом погибли в раннем послеродовом периоде

● **Таблица 1.** Распределение обследованных пациенток по возрасту

● **Table 1.** Age distribution of the examined patients

Возраст, лет	Группа 1 аГУС n = 71	Группа 2 HELLP-синдром n = 124	Группа 3 Контроль n = 35
Средний возраст	29,69 ± 6,67	33,27 ± 5,01	31,86 ± 4,96
<18	2 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)
18–31	48 (67,7%)	46 (37,1%)	21 (60,0%)
>31	21 (29,5%)	78 (62,9%)	14 (40,0%)

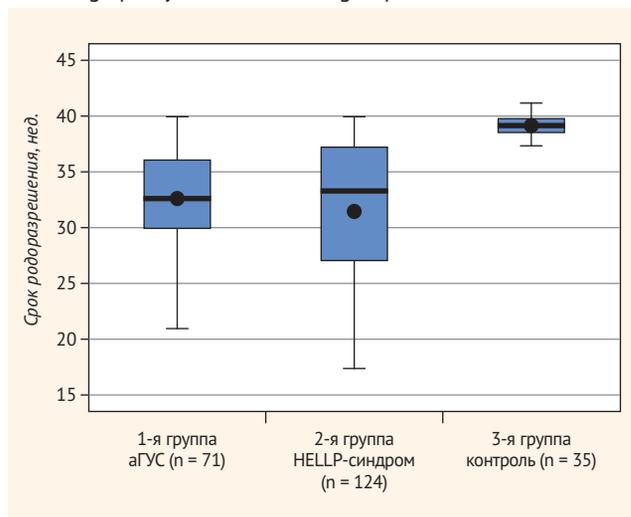
● **Таблица 2.** Репродуктивный анамнез пациенток

● **Table 2.** Reproductive histories of patients

Категория беременных	Группа 1 аГУС	Группа 2 HELLP-синдром	Группа 3 Контроль
Первобеременные	28 (39,4%)	63 (50,8%)	19 (54,3%)
Повторобеременные	35 (49,3%)	59 (47,5%)	16 (45,7%)
Первородящие	6 (8,5%)	18 (14,5%)	3 (8,7%)
Повторнородящие	29 (40,8%)	41 (33,1%)	13 (37,3%)
Репродуктивные потери в анамнезе	11 (15,5%)	34 (27,4%)	4 (11,4%)

● **Рисунок 1.** Сроки родоразрешения у пациенток с признаками тромботической микроангиопатии и контрольной группы

● **Figure 1.** Delivery time in patients with signs of thrombotic microangiopathy and the control group



(1–7-й день после родоразрешения) в связи с высокой степенью недоношенности, наличием врожденной пневмонии или энтероколита. 5 (4,03%) младенцев погибли в течение 2 мес. после родов в ОРИТ в связи с наличием врожденной пневмонии.

Перинатальные исходы были сопоставимы в 1-й и 2-й группе.

В 3-й группе (контроля) все младенцы были рождены живыми.

Снижение антропометрических параметров новорожденных и показателей по шкале Апгар было отмечено

во всех группах пациенток с ТМА. Худшие показатели были зафиксированы в группе пациенток с аГУС, где рост и вес ребенка были ниже, чем в группе с HELLP-синдромом: вес ребенка при аГУС составил $2338,00 \pm 221,46$ г, а при HELLP-синдроме – $2947,00 \pm 173,95$ г, тогда как в группе контроля – $3376,00 \pm 158,35$ г ($p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). Рост при аГУС $45,43 \pm 2,29$ см, при HELLP-синдроме – $45,00 \pm 1,48$ см, контрольная группа – $51,10 \pm 0,72$ см ($p_{1,2} < 0,005$, $p_{1,3} < 0,005$, $p_{2,3} < 0,001$).

Оценка по Апгар на 1-й и 5-й минуте соответственно в группе аГУС составила $6,27 \pm 0,39$ и $7,45 \pm 0,32$, в группе с HELLP-синдромом – $6,51 \pm 0,31$ и $7,48 \pm 0,24$, тогда как в группе контроля – $8,00 \pm 0,07$ и $9,00 \pm 0,11$.

13 пациенток из 1-й группы имели крайне тяжелое течение ТМА и умерли. Во 2-й группе и группе контроля все пациентки живы.

Предшествующая ПЭ в данную беременность была выявлена у 26 женщин (36,62%) из группы пациенток с аГУС и у 124 пациенток (100%) в группе с HELLP-синдромом.

Лабораторные показатели представлены в *табл. 3*.

Анемия и тромбоцитопения различной степени выраженности были отмечены в обеих группах с ТМА. Тяжесть анемии была максимальной в 1-й группе пациенток (медиана $63,5$ [55,0; 73,0] г/л), минимальный уровень гемоглобина составил 25 г/л. Во 2-й группе была зафиксирована анемия средней степени тяжести – медиана $90,0$ [75,2; 103,5] г/л. Распределение количества эритроцитов соответствовало уровню гемоглобина. Минимальные значения были получены в 1-й группе – $2,5$ [2,1; 2,9] $\times 10^{12}$ кл/мл. Самые низкие показатели количества тромбоцитов также были зафиксированы в 1-й группе пациенток – $36,5$ [21,0; 55,5] $\times 10^9$ кл/мл. Во 2-й группе медиана значений тромбоцитов составила $80,0$ [46,0; 113,2] $\times 10^9$ кл/мл.

Стоит отметить, что в подсчете среднего уровня шизоцитов в 1-й группе, в которой был отмечен значимый шизоцитоз, не учитывался анализ на шизоциты у 8 пациенток с аГУС, который выполнялся в качественном формате: результат был отмечен как положительный. Несмотря на это, во 2-й группе средние значения уровня шизоцитов были значимо ниже, чем в 1-й, тогда как ни у кого из группы контроля шизоцитов не было. Повышение ЛДГ различной степени выраженности было отмечено у всех пациенток из 1-й и 2-й групп. В группе с аГУС его медиана составила $2377,0$ [1105,7; 3522,9] Ед/л, в группе с HELLP-синдромом – $1193,2$ [653,9; 1331,0] Ед/л ($p < 0,001$).

При анализе корреляций во всех группах пациенток с ТМА выявлена положительная связь между гемоглобином и количеством тромбоцитов ($r_s = 0,56$; $p < 0,001$). Также была выявлена обратная связь между уровнем шизоцитов и количеством эритроцитов ($r_s = -0,50$; $p < 0,001$) в 1-й группе, во 2-й группе пациенток с количеством тромбоцитов ($r_s = -0,29$; $p < 0,001$), а также гемоглобином ($r_s = -0,33$; $p < 0,05$).

Обращает на себя внимание выявленная отрицательная связь с высоким уровнем достоверности общего билирубина с количеством тромбоцитов: в 1-й группе $r_s = -0,29$; $p < 0,01$, во 2-й $r_s = -0,40$; $p < 0,001$. Также в 1-й и 2-й группах была отмечена схожая связь между общим билирубином и АСТ/АЛТ ($r_s = 0,41$; $p < 0,001$).

Во 2-й группе пациенток была выявлена прямая связь между уровнем общего билирубина и ЛДГ ($r_s = -0,42$; $p < 0,001$). При анализе корреляций ЛДГ в первых трех группах была выявлена аналогичная обратная связь с уровнем гемоглобина ($r_s = 0,71$; $p < 0,05$), а также обнаружена достоверная связь ЛДГ с тромбоцитами во 2-й группе ($r_s = 0,41$; $p < 0,001$).

● **Таблица 3.** Лабораторные показатели обследованных пациенток, Ме [Q1; Q3]

● **Table 3.** Laboratory findings of the examined patients, Me [Q1; Q3]

Показатель	Группа 1 аГУС, n = 71	Группа 2 HELLP-синдром, n = 124	Группа 3 Контроль, n = 35	p-value
Эритроциты, $3,22-4,37 \times 10^{12}$ кл/мл	2,5 [2,1; 2,9]	3,6 [3,0; 4,1]	4,0 [3,7; 4,2]	$p_{1,2;1,3} < 0,001$
Гемоглобин, 110–136 г/л	63,5 [55,0; 73,0]	90,0 [75,2; 103,5]	119,0 [112,0; 129,5]	$p_{1,2;1,3;2,3} < 0,001$
Шизоциты	$2,20 \pm 0,80\%$	$1,03 \pm 0,38\%$	0,0	$p_{1,2;1,3;2,3} < 0,001$
Гематокрит, 0,2840,387%	0,198 [0,170; 0,218]	0,277 [0,236; 0,317]	0,366 [0,336; 0,382]	$p_{1,2;1,3;2,3} < 0,001$
Тромбоциты, $150-348 \times 10^9$ кл/мл	36,5 [21,0; 55,5]	80,0 [46,0; 113,2]	215,0 [176,5; 267,0]	$p_{1,2;1,3;2,3} < 0,001$
ЛДГ, 150–400, Ед/л	2377,0 [1105,7; 3522,9]	1193,2 [653,9; 1331,0]	188,0 [106,5; 267,0]	$p_{1,2;1,3;2,3} < 0,001$
Фибриноген, 2,5–5,5 г/л	2,8 [1,9; 3,8]	4,9 [3,3; 6,5]	5,4 [4,7; 6,0]	$p_{1,2;1,3} < 0,001$
Д-димер, 10–1550 нг/л	9100,0 [5497,0; 15614,0]	4497,0 [2618,5; 7250,5]	1505,0 [1174,0; 2001,5]	$p_{1,3;2,3} < 0,001$
Общий билирубин, 3,4–21,0 мкмоль/л	21,5 [13,4; 36,8]	9,5 [6,5; 18,1]	9,6 [6,7; 11,2]	$p_{1,2;1,3} < 0,001$
АСТ, 0–40,00 Ед/л	174,5 [61,7; 351,9]	134,4 [79,9; 304,7]	23,0 [17,7; 28,1]	$p_{1,3;2,3} < 0,001$
АЛТ, 0–40,00 Ед/л	163,2 [82,5; 330,1]	111,6 [31,7; 217,8]	17,8 [11,0; 25,4]	$p_{1,3;2,3} < 0,001$
Мочевина, 1,3–5,2 ммоль/л	15,9 [10,6; 22,7]	6,0 [4,5; 7,7]	3,9 [3,2; 4,4]	$p_{1,2;1,3;2,3} < 0,001$
Креатинин, 53,0–90,0 мкмоль/л	333,9 [209,0; 500,0]	104,3 [87,6; 118,7]	69,1 [60,7; 78,1]	$p_{1,2;1,3;2,3} < 0,001$

При анализе коагулограммы было выявлено, что уровень фибриногена у всех пациенток был в референсном интервале, однако в 1-й группе пациенток результат стремился к снижению (медиана 2,8 [1,9; 3,8] г/л). По результатам проведенного исследования гемостазиограммы максимальное повышение уровня Д-димера было выявлено в 1-й группе пациенток, что, по-видимому, свидетельствует о более выраженной активации внутрисосудистого свертывания по сравнению с 3-й группой, где средние значения уровня Д-димера не превышали норму. При анализе почечной функции была выявлена прямая связь между Д-димером и креатинином в 1-й (аГУС) и 2-й (HELLP-синдром) группах ($r_s = 0,50$; $p < 0,01$ и $r_s = 0,41$; $p < 0,05$ соответственно).

У пациенток из 1-й группы было отмечено повышение уровня билирубина (21,5 [13,4; 36,8] мкмоль/л, максимально до 332 мкмоль/л). Стоит отметить, что полученные средние значения билирубина у пациенток из 2-й и 3-й групп не выходят за референсные значения нормы, хотя была отмечена тенденция к их нарастанию. Во 2-й группе у 2 пациенток было зафиксировано повышение общего билирубина до 150 мкмоль/л.

Все пациентки с аГУС имели острое повреждение почек (ОПП) различной степени выраженности. При этом 96% (68 из 71) пациенток с диагнозом «аГУС» потребовались сеансы заместительной почечной терапии. Медиана значений креатинина была значимо выше, чем в других группах, и составила 333,9 [209,0; 500,0] мкмоль/л. Максимальное значение креатинина у пациентки с аГУС составило 1 078 мкмоль/л.

При проведении ROC-анализа было обнаружено, что значения гемоглобина, количества тромбоцитов, креатинина и ЛДГ, по-видимому, можно использовать для прогнозирования развития аГУС, а вот значения АЛТ, АСТ нет (рис. 2).

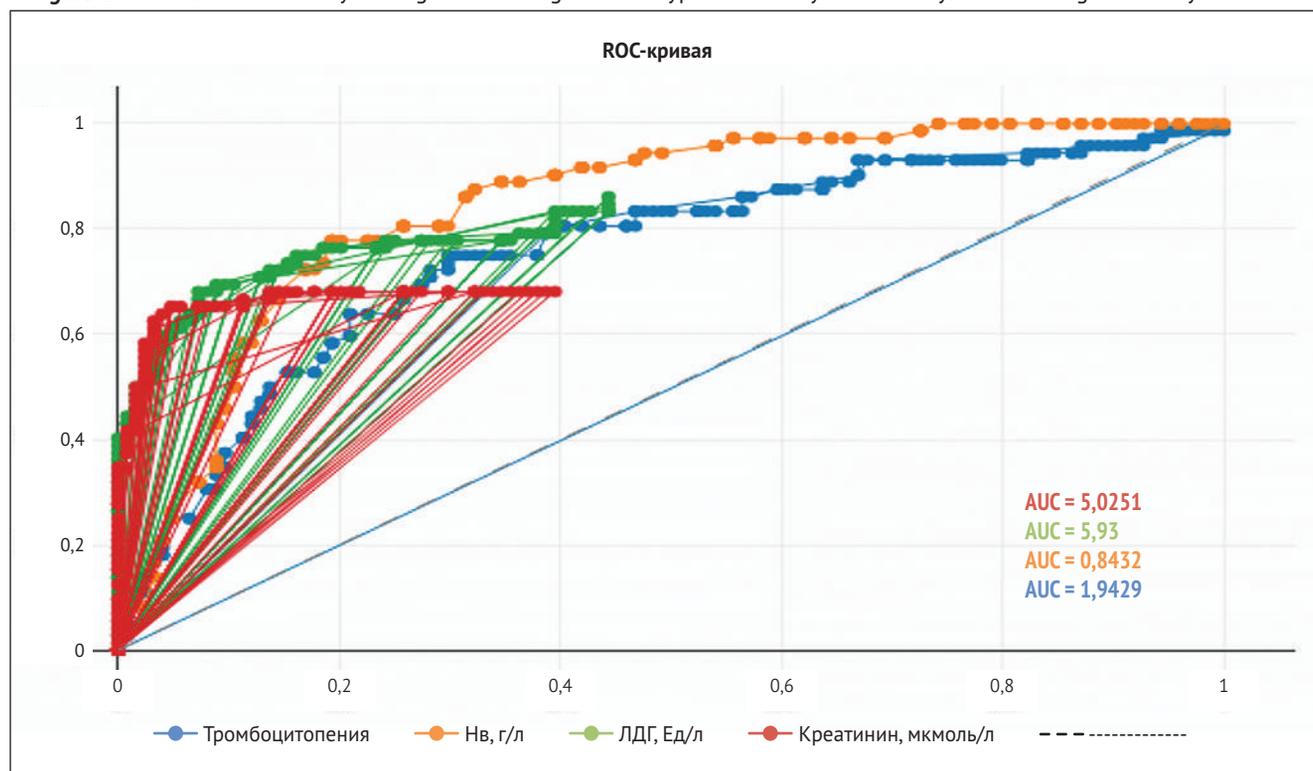
Далее мы попытались определить лабораторные пороговые значения, которые можно было бы использовать для предположения о развитии аГУС в послеродовом периоде. Cut-off для сывороточного креатинина ≥ 142 мкмоль/л (специфичность 98%, чувствительность 98%), ЛДГ ≥ 1391 ЕД/л (специфичность 100%, чувствительность 80%), гемоглобин ≤ 73 г/л (специфичность 987%, чувствительность 90%) и количество тромбоцитов $\leq 56\ 000$ к/мкл (специфичность 93%, чувствительность 80%). Поскольку пороговые значения сывороточного креатинина и ЛДГ показали наибольшую специфичность ($>95\%$), мы оценили эти маркеры более подробно.

Мы обнаружили, что послеродовые уровни сывороточного креатинина ≥ 142 мкмоль/л были зарегистрированы у 67 из 71 пациентки с аГУС (в 94% случаев), по сравнению с 12% случаев HELLP-синдрома (15 из 124 пациенток, $p < 0,001$), а уровни сывороточного ЛДГ ≥ 1391 Ед/л зарегистрированы у всех пациенток (100%) с аГУС по сравнению с 24% случаев HELLP ($p < 0,001$) (рис. 3).

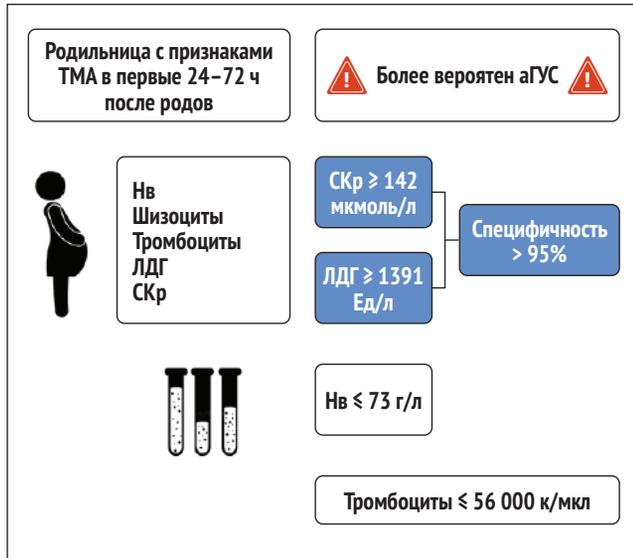
ОБСУЖДЕНИЕ

В этом сравнительном исследовании клинико-лабораторных показателей женщин с аГУС и с HELLP-синдромом было обнаружено, что некоторые лабораторные

- **Рисунок 2.** Информативные лабораторные показатели для диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома с использованием ROC-анализа
- **Figure 2.** Informative laboratory findings for the diagnosis of atypical haemolytic uremic syndrome using ROC analysis



● **Рисунок 3.** Инфографика для предположения о развитии атипичного гемолитико-уремического синдрома в раннем послеродовом периоде по лабораторным показателям
 ● **Figure 3.** An infographic on assumptions of the atypical haemolytic uremic syndrome in the early postpartum period based on laboratory findings



показатели могут использоваться как предикторы развития аГУС. По-видимому, уровни сывороточного креатинина и ЛДГ наиболее полезны для диагностики аГУС, в то время как значения гемоглобина и количества тромбоцитов не сильно отличаются у пациенток с HELLP-синдромом.

Вероятными пороговыми значениями для диагностики аГУС, ассоциированного с беременностью, стал уровень сывороточного креатинина ≥ 142 мкмоль/л и уровень ЛДГ ≥ 1391 Ед/л. Именно при таких лабораторных параметрах состояние пациенток с HELLP-синдромом продолжало ухудшаться после родоразрешения.

Наши данные оказались сопоставимы с результатами R.M. Burwick et al. [21]. У наших иностранных коллег порогами для предположения о трансформации HELLP-синдрома в аГУС стали уровень сывороточного креатинина $\geq 1,9$ мг/дл, что соответствует 167,96 мкмоль/л, а также ЛДГ ≥ 1832 ЕД/л. По-видимому, стандартные лабораторные данные, такие как сывороточный креатинин и ЛДГ, могут быть использованы для предположения о трансформации HELLP-синдрома в аГУС уже в раннем послеродовом периоде

Длительное время считалось, что при аГУС имеется преимущественное поражение почек, тогда как HELLP-синдром характеризуется преимущественным поражением печени и обязательным значимым повышением уровня печеночных ферментов [19, 20].

Наши данные показали, что как при аГУС могут быть повышены уровни печеночных ферментов, так и при HELLP-синдроме – уровень креатинина в сыворотке [22]. Поэтому выраженность цитолиза не должна использоваться для дифференциации этих двух расстройств. Цитолиз не исключает аГУС, поскольку печень также является органом-мишенью при этом заболевании, как

и почки [22]. С одной стороны, такое поражение печени, по-видимому, является специфичным именно для акушерского аГУС, поскольку столь значимый цитолиз не регистрируется при аГУС вне беременности. С другой стороны, HELLP-синдром у большинства становится предшественником развития аГУС. По-видимому, именно тяжесть почечной дисфункции при HELLP-синдроме имеет значение при трансформации диагноза.

Уровни гемоглобина и количества тромбоцитов при аГУС в нашем исследовании также были ниже, однако их нельзя использовать из-за низкой специфичности. Все же гематологические проявления ТМА при этих двух состояниях практически идентичны. Напротив, более выраженное повышение уровня креатинина в сыворотке и уровня ЛДГ может указывать на трансформацию в аГУС. В то время как лабораторные отклонения при HELLP-синдроме обычно купируются самостоятельно после родоразрешения, почечная недостаточность при аГУС прогрессирует.

Международная рабочая группа под руководством F. Fakhouri в 2020 г. предложила довольно сложный алгоритм диагностики ТМА, помогающий в диагностике аГУС, с обязательным измерением sFLT1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1), PlGF (плацентарный фактор роста), ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motive, member 13), протромбинового времени, D-димера, антинуклеарных и антифосфолипидных антител. Мы также руководствовались этими критериями при окончательной верификации диагноза [23].

Вероятно, к такой диагностике можно добавить уровень креатинина и ЛДГ, которые можно считать простыми лабораторными маркерами, помогающими выделить группу риска по развитию аГУС. аГУС, ассоциированный с беременностью, характеризуется агрессивным течением и крайне неблагоприятным прогнозом: смертность при нем достигает 42%, но при этом лавинообразное течение ТМА не позволяет бездействовать до исключения других причин ее развития. Ухудшение ТМА после родов при аГУС также не кажется случайным: во время беременности на поверхности трофобласта в достаточном количестве экспрессированы белки-ингибиторы комплемента, что предотвращает локальную активацию комплемента в плаценте даже при наличии системной активации. Напротив, после родоразрешения мощный выброс тромбопластина с обширной раневой поверхности, отсутствие «комплемента-ингибирующей» плаценты, попадание в материнский кровоток клеток плода, кровотечение, инфекция могут привести к системной активации альтернативного пути [1, 19, 20]. В любом случае рекомендациями Американского общества по аферезу (ASFA) от 2019 г. плазмообмен рекомендован как для аГУС, так и для других вариантов ТМА в акушерской практике, таких как ТТП, катастрофический антифосфолипидный синдром, а также HELLP-синдром после родоразрешения [24, 25].

Также интересно выявленное нами повышение общего уровня билирубина при аГУС и HELLP-синдроме при

сравнении со здоровыми беременными женщинами. На этот же феномен обратили внимание наши турецкие коллеги, изучив течение HELLP-синдрома у 171 беременной. Они даже выделили повышение билирубина наравне с повышением ЛДГ более 1 200 и тромбоцитопенией менее 50 000 в мкл как прогностически неблагоприятный маркер для матери [26]. По-видимому, микроангиопатический гемолитический синдром все же сопровождается повышением билирубина, однако степень выраженности гипербилирубинемии минимальна и не может быть основным диагностическим маркером гемолиза.

ВЫВОДЫ

Выделение групп риска по развитию аГУС позволит улучшить исходы и снизить материнскую летальность. Результаты нашего исследования позволяют подтвердить концепцию, в которой ТМА при беременности с развитием HELLP-синдрома при выраженном поражении почек прогрессирует до аГУС.



Поступила / Received 09.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2024

Принята в печать / Accepted 16.10.2024

Список литературы / References

- Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(8):1237–1247. <https://doi.org/10.2215/CJN.00280117>.
- George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654–666. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312353>.
- Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012;158(3):323–335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x>.
- Birkhoelzer S, Belcher A, Peet H. Diagnostic dilemma: Severe thrombotic microangiopathy in pregnancy. *J Intensive Care Soc*. 2017;18(4):348–351. <https://doi.org/10.1177/1751143717715969>.
- Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):395–415. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010>.
- Кирсанова ТВ, Виноградова МА. Новое в дифференциальной диагностике различных вариантов тромботических микроангиопатий в акушерстве. *Медицинский совет*. 2021;(3):98–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-98-105>.
- Kirsanova TV, Vinogradova MA. New in the differential diagnosis of different variants of thrombotic microangiopathies in obstetrics. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(3):98–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-3-98-105>.
- Кирсанова ТВ. Сложности дифференциальной диагностики различных вариантов тма: от urgent to "silent" форм с жизнеугрожающими последствиями. *Клиническая нефрология*. 2020;12(3):46–52. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.3.46-52>.
- Kirsanova TV. Difficulties in differential diagnosis of various variants of TMA: from urgent to "silent" forms with life-threatening consequences. *Clinical Nephrology*. 2020;12(3):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.3.46-52>.
- Appel GB. Thrombotic microangiopathies: Similar presentations, different therapies. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(2):114–130. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84gr.17001>.
- Elayoubi J, Donthireddy K, Nemaikayala DR. Microangiopathies in pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr-2017-221648. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-221648>.
- Liu Y, Ma X, Zheng J, Liu X, Yan T. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):235. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1402-9>.
- Huerta A, Arjona E, Portoles J, Lopez-Sanchez P, Rabasco C, Espinosa M et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 2018;93(2):450–459. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.022>.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2169–2181. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>.
- 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>.
- Kulagin A, Ptushkin V, Lukina E, Gapchenko E, Markova O, Zuev E, Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):3748. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125629>.
- Плушкин 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 нелеченых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией в фазе индукции терапии. *Терапевтический архив*. 2020;92(7):77–84. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000818>.
- 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>.
- 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 E.M. 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>.
- Эмирова ХМ, Орлова ОМ, Музуров АЛ, Генералова ГА, Панкратенко ТЕ, Абасеева ТЮ и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(5):225–229. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229>.
- Emirova KhM, Orlova OM, Muzurov AL, Generalova GA, Pankratenko TE, Abaseeva TY et al. The experience of using Elizaria® for atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2019;98(5):225–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-225-229>.
- Burwick RM, Rincon M, Beeraka SS, Gupta M, Feinberg BB. Evaluation of hemolysis as a severe feature of preeclampsia. *Hypertension*. 2018;72(2):460–465. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11211>.
- Gupta M, Feinberg BB, Burwick RM. Thrombotic microangiopathies of pregnancy: differential diagnosis. *Pregnancy Hypertens*. 2018;12:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.02.007>.
- Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):46–58. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003554>.
- Burwick RM, Moyle K, Java A, Gupta M. Differentiating Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count Syndrome and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Postpartum Period. *Hypertension*. 2021;78(3):760–768. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17311>.
- Козловская НЛ, Коротчаева ЮВ, Демьянова КА, Шифман ЕМ. Сравнительная характеристика акушерского и «общепопуляционного» атипичного гемолитико-уремического синдрома у взрослых. *Нефрология и диализ*. 2022;24(1):52–61. Режим доступа: <https://journal.nephro.ru/jour/article/view/56>.
- Kozlovskaya NL, Korotchaeva YV, Demyanova KA, Shifman EM. Comparative characteristics of obstetric and "population-wide" atypical hemolytic-uremic syndrome in adults. *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(1):52–61. (In Russ.) Available at: <https://journal.nephro.ru/jour/article/view/56>.
- Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020;136(19):2103–2117. <https://doi.org/10.1182/blood.202005221>.
- Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqul N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171–354. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>.
- Schwartz J, Padmanabhan A, Aqul N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the writing committee of the American society for apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher*. 2016;31(3):149–162. <https://doi.org/10.1002/jca.21470>.
- Erkiling S, Eyi EGY. Factors contributing to adverse maternal outcomes in patients with HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(21):2870–2876. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1359528>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Т.В. Кирсанова, Т.А. Федорова

Написание текста – А.И. Балакирева, Т.В. Кирсанова

Сбор и обработка материала – А.И. Балакирева, Е.П. Колобов

Редактирование – Т.А. Федорова

Contribution of authors:

Study concept and design – Tatiana V. Kirsanova, Tatiana A. Fedorova

Text development – Alina I. Balakireva, Tatiana V. Kirsanova

Collection and processing of material – Alina I. Balakireva, Evgenii P. Kolobov

Editing – Tatiana A. Fedorova

Информация об авторах:

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., 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; a_tatya@mail.ru

Балакирева Алина Игоревна, заведующая отделением специализированной медицинской помощи, Медицинский научно-образовательный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; blkrvmd@gmail.com

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая 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; tfedorova1@mail.ru

Колобов Евгений Павлович, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Information about the authors:

Tatiana V. Kirsanova, Cand. Sci. (Med.), Leading 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; a_tatya@mail.ru

Alina I. Balakireva, Head of the Department of Specialized Medical Care, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; blkrvmd@gmail.com

Tatiana A. Fedorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Transfusiology and Extracorporeal Hemocorrection, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; tfedorova1@mail.ru

Evgenii P. Kolobov, Postgraduate Student of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Disaster Medicine, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Особенности репродуктивной функции и проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением

Е.Е. Краевая, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@oparina4.ru

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

Резюме

Ожирение – хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, характеризующееся широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости, высоким кардиометаболическим риском. Распространенность ожирения растет от года к году и не имеет тенденции к снижению. До 60% женщин репродуктивного возраста имеют избыточную массу тела, а четверть из них страдают ожирением. Помимо сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа, заболеваний ЖКТ, онкологических процессов ожирение может оказывать влияние на репродуктивную функцию женщин, снижать фертильность и являться самостоятельной причиной бесплодия, а также снижать эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. В данной работе проведен анализ исследований, посвященных проблеме репродуктивных нарушений, эффективности и безопасности проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела / ожирением. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей баз данных Pubmed, Elsevier, Cochrane Library, e_library, опубликованных за последние 10 лет. В результате проанализированных публикаций был сделан вывод, что проведение программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с избыточной массой тела / ожирением представляет определенные сложности на каждом из этапов программы: увеличивается продолжительность и стоимость овариальной стимуляции, снижается количество и качество полученных ооцитов и эмбрионов, чаще отмечается смещение окна имплантации, снижение рецептивности эндометрия, что в совокупности обуславливает снижение частоты наступления беременности у данной категории пациенток. Надо отметить, что у женщин с висцеро-абдоминальным ожирением, с более выраженными метаболическими отклонениями – дислипидемией, нарушениями углеводного обмена – репродуктивные нарушения выражены в большей степени, чем у пациенток с более благоприятным феморальным фенотипом ожирения, что требует индивидуального подхода к лечению бесплодия методами ВРТ в зависимости от клинико-этиопатогенетической группы пациенток.

Ключевые слова: ооциты, фертильность, беременность, дислипидемия, избыточная масса тела

Для цитирования: Краевая ЕЕ. Особенности репродуктивной функции и проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. *Медицинский совет.* 2024;18(17):114–118. <https://doi.org/10.21518/ms2024-480>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Features of reproductive function and IVF programs in patients with overweight and obesity

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

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

Abstract

Obesity is a chronic multifactorial heterogeneous disease characterized by high prevalence, progressive increase in morbidity, high cardiometabolic risk. The prevalence of obesity is increasing from year to year and does not tend to decrease. Up to 60% of women of reproductive age are overweight, and a quarter of them are obese. In addition to cardiovascular pathology, type 2 diabetes, gastrointestinal diseases, oncological processes, obesity can affect the reproductive function of women, reduce fertility and be an independent cause of infertility, as well as reduce the effectiveness of assisted reproductive technology programs. This paper analyzes studies on the problem of reproductive system disorders, the effectiveness and safety of assisted reproductive technology programs in patients with overweight / obesity. The review includes data from foreign and domestic articles in the Pubmed, Elsevier, Cochrane Library, e_library databases published over the past 10 years. As a result of the analyzed publications, it was concluded that the implementation of IVF programs in patients with overweight/obesity presents certain difficulties at each stage of the program: the duration and cost of ovarian stimulation increases, the number and quality of the obtained oocytes and embryos decreases, the displacement of the “implantation window” is more often noted, decreased endometrial receptivity, which together causes a decrease in the pregnancy rate (PR) in this category of patients. It should be noted

that in women with viscerosabdominal obesity, with more pronounced metabolic abnormalities – dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorders, reproductive disorders are expressed to a greater extent than in patients with a more favorable femoral phenotype type of obesity, which requires an individual approach to the treatment of infertility using IVF methods depending on the clinical and etiopathogenetic category of patients.

Keywords: oocytes, fertility, pregnancy, dyslipidemia, overweight

For citation: Kraevaya EE. Features of reproductive function and IVF programs in patients with overweight and obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(17):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-480>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Количество циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) неуклонно растет: в 2023 г. в России было выполнено более 86 000 протоколов; доля новорожденных составляет до 1,5% от общего количества новорожденных. При этом сложился социальный тренд на отсроченное деторождение, и к помощи ЭКО в последние годы прибегают женщины старшего репродуктивного возраста, нередко отягощенные соматическими заболеваниями.

Одной из общемировых проблем, эпидемией XXI в. являются избыточная масса тела и ожирение. В настоящее время около 60% населения экономически развитых стран имеет избыточную массу тела, 25–30% – ожирение [1].

Избыточная масса тела подразумевается при ИМТ от 25 до 30 кг/м²; ожирение – при ИМТ от 30 кг/м² и более:

- 30–35 кг/м² – ожирение 1-й степени,
- 35–40 кг/м² – ожирение 2-й степени,
- более 40 кг/м² – ожирение 3-й степени.

У пациенток с развитой скелетной мускулатурой целесообразно ориентироваться на окружность талии (ОТ) и соотношение ОТ к окружности бедер (ОБ), которые в норме не превышают 80 см и 0,85 соответственно [2]. Ожирение способствует развитию соматических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, остеоартрит и некоторые злокачественные новообразования, особенно рак эндометрия, молочной железы и толстой кишки. Продолжительность жизни больных ожирением в среднем сокращается на 10–20 лет [3, 4]. Принципиальное значение имеет фенотип ожирения – гиноидный с локализацией избытка подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) преимущественно в области бедер и ягодиц, либо андроидный – избыток ПЖК в области передней брюшной стенки, брюшной полости. Именно висцеральный жир активно участвует в метаболических процессах и чаще сопровождается эндокринными изменениями [3].

У женщин репродуктивного возраста с избыточным весом возрастают риски развития нарушений менструального цикла, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодия, гиперпластических процессов и рака эндометрия, повышаются риски акушерских осложнений [5–7].

Большинство публикаций и исследований, посвященных проблеме избыточного веса в акушерстве, репродукции и области вспомогательных репродуктивных технологий, разделяют пациенток с избыточным весом

исключительно по значению ИМТ без учета фенотипа отложения избытка жировой ткани, этиопатогенетических особенностей ожирения.

Целью данной статьи является анализ особенностей проведения программ ВРТ у пациенток с избыточным весом в зависимости от этиологии, патогенеза и клинических особенностей ожирения.

ЭТИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ

Выделяют первичное ожирение – на фоне профицита энергии (избыточное потребление калорий и недостаточная физическая активность) и вторичное – на фоне эндокринных / церебральных заболеваний. В подавляющем большинстве случаев избыток веса обусловлен алиментарным фактором и гиподинамией, пищевыми традициями и привычками; лишь 5% случаев ожирения являются вторичными – как следствие заболеваний центральной нервной системы (нейроинфекции, опухоли гипоталамо-гипофизарной области, не физиологичные стрессовые факторы, психические расстройства [8–10]), генетических нарушений [11–13], эндокринных заболеваний [14–16]. Также ожирение может быть спровоцировано приемом определенных групп фармакологических препаратов, например антипсихотических, антидепрессантов, противодиабетических препаратов, КОК и др. [17]. Определенную роль в развитии ожирения занимают нарушения суточного ритма и расстройства сна различного генеза [18].

К эндокринным заболеваниям, ассоциированным с ожирением, относятся гипотиреоз, гиперкортицизм, сахарный диабет, синдром поликистозных яичников. При этом первичное ожирение само по себе может провоцировать развитие эндокринной патологии, что формирует порочный круг и создает предпосылки для прогрессирования нарушений [15].

КЛИНИКО-ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОК С ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Всех пациенток с ожирением условно можно разделить на группы по следующим признакам: этиология ожирения, фенотип отложения ПЖК (гиноидное, общее, андроидное / абдоминальное / висцеральное / центральное), с наличием либо отсутствием критериев метаболического синдрома (гипергликемия, повышение АД, повышение уровней холестерина, триглицеридов), с наличием либо

отсутствием сопутствующих специфических эндокринно-гинекологических нарушений (олиго- и аменорея, олиго- и ановуляция, СПКЯ, репродуктивные нарушения). В свою очередь все эти группы дифференцируются в зависимости от ИМТ, ОТ и коэффициента ОТ / ОБ.

Очевидно, в зависимости от клинико-патогенетических особенностей ожирения будет зависеть тактика наблюдения и лечения пациенток с бесплодием методами ВРТ.

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА, ОЖИРЕНИЕ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Избыточный вес и ожирение являются независимыми факторами риска снижения фертильности и бесплодия [19].

В основе патогенеза репродуктивных нарушений лежат нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, приводящие к избыточной продукции ЛГ, гиперандрогении, хронической ановуляции; изменение внутрияичникового метаболизма за счет инсулинорезистентности, формирование СПКЯ; ухудшение качества ооцитов за счет хронического воспаления, имеющего место при ожирении, и, как следствие, ухудшение качества эмбрионов; снижение имплантационного потенциала матки также вследствие местного хронического воспаления и снижения рецептивности эндометрия [19].

Говоря о различных фенотипах ожирения и их разной степени влияния на фертильность, результаты исследований расходятся.

Так, в крупном исследовании J. Tang et al. 2023 г. сравнивалась фертильность женщин с метаболически отягощенным ожирением ($AD \geq 130/85$ мм рт. ст., глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ЛПВП $\leq 1,29$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) и так называемым здоровым ожирением, и было показано, что ИМТ и ОТ коррелируют с бесплодием независимо от показателей метаболического здоровья, т. е. здоровое ожирение не является таковым с точки зрения репродуктивного здоровья и является самостоятельным фактором риска бесплодия [20]. С другой стороны, в аналогичном крупном исследовании W. Zujun 2023 г. также была изучена взаимосвязь бесплодия с ожирением, но для оценки ожирения использовались не только ИМТ, ОТ, но также индекс талии с поправкой на вес – WWI (weight adjusted waist index) и индекс формы тела. Авторы пришли к выводу, что WWI обладает более выраженной корреляционной связью с бесплодием, чем ИМТ, ОТ, индекс формы тела, и сделали заключение, что именно висцеральное ожирение с большей вероятностью приведет к репродуктивным нарушениям [21].

ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА, ОЖИРЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ ВРТ

Избыточный вес у пациенток в программах ВРТ имеет значение в 2 аспектах. Первый – безопасность ВРТ. При ожирении повышается риск тромбозомболических осложнений (ТЭО) при проведении овариальной стимуляции [22], увеличиваются анестезиологические и хирургические риски при проведении трансвагинальной

пункции яичников. Второй аспект – возможное снижение эффективности программ ВРТ. При проведении овариальной стимуляции требуются большие дозы гонадотропинов, выше риск получения меньшего количества ооцитов и эмбрионов худшего качества, снижена частота наступления беременности, выше риск самопроизвольных выкидышей на ранних сроках и последующих акушерских осложнений [23]. Выраженность данных явлений прямо пропорциональна индексу массы тела / окружности талии: чем выше ИМТ / ОТ, тем выше должна быть настороженность относительно развития возможных нежелательных реакций [24, 25].

Несмотря на многочисленные исследования, свидетельствующие о негативном влиянии ожирения на исходы ВРТ, имеются противоположные данные. Так, исследование T. Ping 2023 г. популяции китайских женщин показало, что повышение ИМТ не ухудшает результаты ЭКО / ИКСИ и ПЭ, а даже наоборот, в группе пациенток с ожирением отмечалась более высокая скорость развития бластоцист хорошего качества. При этом авторы отметили худшее оплодотворение ооцитов женщин с повышенным ИМТ методом ЭКО по сравнению с ИКСИ. При анализе частоты выкидышей и живорождения у пациенток с нормальной и избыточной массой тела не было получено статистически достоверных различий, единственным отличием была большая частота преждевременных родов в группе пациенток с избыточным весом (23,68 против 5,97%, $p = 0,001$). Авторы предположили, что полученные результаты можно объяснить большой выборкой, ареалом проживания, климатом и особенностями питания и физической активности женщин южного приморского региона [26].

Таким образом, возможные риски и неблагоприятные результаты ВРТ вероятнее всего следует ожидать у пациенток с высоким ИМТ (более 28 кг/м^2) и сопутствующими метаболическими и эндокринными нарушениями, СПКЯ, поскольку большинство исследований, результаты которых свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ожирения на ЭКО, акцентируют внимание на значимости изменения ОТ, а не только ИМТ, что подчеркивает значимость абдоминального ожирения, и высокую частоту встречаемости СПКЯ у данной категории пациенток [27].

При планировании лечения бесплодия методами ВРТ у пациенток с избыточным весом первоочередно должно быть оценено соотношение пользы – риска безотлагательного вступления пациентки в программу ЭКО. Вопрос о сроках вступления в программу ВРТ должен решаться индивидуально. Предварительное снижение веса в течение 3–6 мес. до проведения ЭКО может быть рекомендовано пациенткам до 35 лет, с нормальным / выраженным овариальным резервом, с ИМТ более 30 кг/м^2 и ОТ более 80 см, сопутствующими метаболическими и эндокринными нарушениями, заведомо ухудшающими репродуктивный прогноз. Во всех случаях решение о безотлагательном проведении ВРТ или необходимости предварительного снижения веса принимается совместно врачом и пациенткой после исчерпывающего консультирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема избыточного веса в репродуктивной медицине заключается в отсутствии дифференцированного подхода к женщинам с различной этиологией и патогенезом ожирения, поскольку репродуктивный исход и риск развития осложнений программ ВРТ существенно различаются в зависимости от фенотипа ожирения, сопутствующих эндокринно-метаболических нарушений. Определенные сложности имеются при оценке степени выраженности избыточного веса: так, ИМТ не учитывает соотношение мышечной и жировой ткани в организме, более рациональным видится использование ОТ / ОБ и WWI, но недостатком данных индексов является отсутствие степеней градации ожирения. Совершенствование данных индексов может существенно помочь в ежедневной клинической практике.

Признавая несомненное негативное влияние избыточной массы тела и ожирения на здоровье женщины, в том числе, репродуктивную функцию, в литературе до сих пор нет обоснованных исследований, определяющих патогенетические механизмы, обеспечивающие снижение

репродуктивной функции, качество ооцитов и эмбрионов, полученных в программах ЭКО. По всей видимости, имеющиеся исследования не опираются на четкую дифференциацию различных этиопатогенетических форм ожирения, ориентируясь лишь на наличие самого факта избыточной массы тела. Не вызывает сомнения тот факт, что необходимы дальнейшие углубленные исследования пациенток, страдающих ожирением, определение этиологии и эндокринно-метаболических особенностей отдельных форм ожирения, что в свою очередь позволит обеспечить эффективную реализацию репродуктивной функции, в том числе и методами ВРТ у этого контингента пациентов, разработать профилактические мероприятия, направленные на сохранение их здоровья.

Таким образом, учитывая мировую пандемию ожирения и рост числа супружеских пар, страдающих бесплодием, решение этой междисциплинарной задачи представляет собой несомненный научный и практический интерес.

Поступила / Received 03.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2024

Принята в печать / Accepted 07.10.2024



Список литературы / References

1. Мартинчик АН, Лайкам КЭ, Козырева НА, Кешабянц ЭЭ, Михайлов НА, Батурин АК, Смирнова ЕА. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России. *Вопросы питания*. 2021;90(3):67–76. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76>.
2. Martinchik AN, Laikam KE, Kozyreva NA, Keshabyants EE, Mikhailov NA, Baturin AK, Smirnova EA. The spread of obesity in various socio-demographic groups of the Russian population. *Voprosy Pitaniia*. 2021;90(3):67–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76>.
3. Безрукова ГА, Новикова ТА, Микеров АН. Современные подходы к скрининг-диагностике риска метаболического синдрома на основе интегральных клинико-лабораторных показателей (обзор литературы). *Санитарный врач*. 2022;(1):32–44. <https://doi.org/10.33920/med-08-2201-04>.
4. Bezrukova GA, Novikova TA, Mikerov AN. Modern approaches to screening diagnostics of the risk of metabolic syndrome based on integral clinical and laboratory parameters (literature review). *Sanitary Doctor*. 2022;(1):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33920/med-08-2201-04>.
5. Дыдышко ЮВ, Шепелькевич АП, Шишко ЕИ, Лобашова ВЛ, Васильева НА, Кузьменкова ЕИ, Водянова ОВ. Висцеральное ожирение: распространенность, классификация, актуальные методы диагностики. *Лечебное дело*. 2020;(2):69–79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ftqram>.
6. Dydysenko YV, Shepelkevich AP, Shishko EI, Lobashova VL, Vasilyeva NA, Kuzmenkova EI, Vodyanova OV. Visceral obesity: prevalence, classification, actual diagnostic methods. *Lechebnoe Delo*. 2020;(2):69–79. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ftqram>.
7. Разина АО, Ачкасов ЕЕ, Руненко СД. Ожирение: современный взгляд на проблему. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(1):3–8. <https://doi.org/10.14341/omet201613-8>.
8. Razina AO, Achkasov EE, Runenko SD. Obesity: the modern approach to the problem. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(1):3–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201613-8>.
9. Джафарова АГ. Особенности влияния избыточной массы тела и ожирения на репродуктивное здоровье женщин. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2020;(3):94–98. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zofthh>.
10. Jafarova AG. Assessment of body overweight and obesity influence on women's reproductive health. *Voprosy Organizatsii i Informatsizatsii Zdravookhraneniya*. 2020;(3):94–98. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/zofthh>.
11. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840–847. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>.
12. Tkachenko LV, Andreeva MV, Sviridova NI, Khamad NP, Vlasova ES. Ожирение и репродуктивная функция: текущее состояние проблемы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(3):106–113. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-106-113>.
13. Tkachenko LV, Andreeva MV, Sviridova NI, Khamad NP, Vlasova ES. Obesity and reproductive function: the current state of the problem. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(3):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-106-113>.
14. Abuzzahab J, Roth C, Shoemaker A. Hypothalamic Obesity: Prologue and Promise. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):128–136. <https://doi.org/10.1159/000496564>.
15. Lainez N, Coss D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology*. 2019;160(11):2719–2736. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00487>.
16. Seong J, Kang J, Sun J, Kim K. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res*. 2019;42(5):383–392. <https://doi.org/10.1007/s12272-019-01138-9>.
17. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO – the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(1):51–56. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.227>.
18. Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao YL, Yang YG. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):486. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0486-0>.
19. Rzehak P, Scherag A, Grallert H, Sausenthaler S, Koletzko S, Bauer CP et al. Associations between BMI and the FTO gene are age dependent: results from the GINI and LISA birth cohort studies up to age 6 years. *Obes Facts*. 2010;3(3):73–180. <https://doi.org/10.1159/000314612>.
20. Park HK, Ahima RS. Endocrine disorders associated with obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;90:102394. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102394>.
21. Попова НА, Романова СВ, Шестакова АВ. Особенности диагностики и лечения вторичных форм ожирения в терапевтической практике. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;13(6):96–102. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/382>.
22. Popova NA, Romanova SV, Shestakova AV. Peculiarities of diagnosis and treatment of secondary forms of obesity in therapeutic practice. *Bashkortostan Medical Journal*. 2018;13(6):96–102. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/382>.
23. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;182:27–36. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008>.
24. Балашова АВ, Мамлеева ДВ, Мачехина ЛВ, Дудинская ЕН. Метаболические последствия антипсихотической терапии: состояние проблемы и возможные пути ее решения. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(4):431–441. <https://doi.org/10.14341/omet12935>.
25. Balashova AV, Mamleeva DV, Machehkina LV, Dudinskaya EN. Metabolic adverse effects of antipsychotics: the state of the problem and management options. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(4):431–441. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12935>.
26. Солнцева АВ. Нарушение сна и детское ожирение: общность нейроэндокринных механизмов развития. *Педиатрия Восточная Европа*. 2018;6(2):287–296. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uvcylo>.

- Solntseva AV. Sleep disorders and childhood obesity: common neuroendocrine mechanisms of development. *Paediatrics Eastern Europe*. 2018;6(2):287–296. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uvcylo>.
19. Демидова ТЮ, Грицкевич ЕЮ. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков. *РМЖ*. 2018;11(2):105–109. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Roly_oghireniya_v_razvitiy_reproduktivnyh_narusheniy_i_vozmoghnosti_preodoleniya_risikov.
 - Demidova TYu, Gritskovich EYu. Role of obesity in development of reproductive disorders and the possibilities of risk management. *RMJ*. 2018;11(2):105–109. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Roly_oghireniya_v_razvitiy_reproduktivnyh_narusheniy_i_vozmoghnosti_preodoleniya_risikov.
 20. Tang J, Xu Y, Wang Z, Ji X, Qiu Q, Mai Z et al. Association between metabolic healthy obesity and female infertility: the national health and nutrition examination survey, 2013–2020. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1524. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16397-x>.
 21. Wen Z, Li Z. Association between weight-adjusted-waist index and female infertility: a population-based study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1175394. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1175394>.
 22. Шмаков РГ, Пырегов АВ, Вавилова ТВ, Адамян ЛВ, Андреева МД, Андреева МД, Артымук НВ и др. *Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоземболия: клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1153_kr22O22MZ.pdf.
 23. Махмадалиева МР, Коган ИЮ, Ниаури ДА, Мекина ИД, Гзгзян АМ. Влияние избытка массы тела и ожирения на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):32–39. <https://doi.org/10.17816/JOWD67232-39>.
Mahmadaliyeva MR, Kogan IY, Niauri DA, Mekina ID, Gzgzyan AM. The effect of excess body weight and obesity on the effectiveness of assisted reproductive technologies programs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD67232-39>.
 24. Горелова ИВ, Рулев МВ, Попова МВ. Влияние ожирения на результаты вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):39–45. <https://doi.org/10.17116/repro20182406139>
 - Gorelova IV, Rulev MV, Popova MV. The impact of obesity on the results of assisted reproductive technologies (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20182406139>.
 25. Глазкова ОЛ, Колода ЮА, Подзолкова НМ, Аншина МБ. Особенности контролируемой гиперстимуляции и результаты ЭКО/ИКСИ у пациенток с ожирением. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(4):13–17. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-4-13-17>.
 - Glazkova OL, Koloda YuA, Podzolkova NM, Anshina MB. Specificities of controlled ovarian hyperstimulation and outcomes of IVF/ICSI in obese patients. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016;15(4):13–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-4-13-17>.
 26. Tao P, Yan X, Yao Y, Wang Z, Li Y. Pre-pregnancy obesity is not associated with poor outcomes in fresh transfer in vitro fertilization cycles: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):633. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05917-7>.
 27. Jiang H, Si M, Tian T, Shi H, Huang N, Chi H et al. Adiposity and lipid metabolism indicators mediate the adverse effect of glucose metabolism indicators on oogenesis and embryogenesis in PCOS women undergoing IVF/ICSI cycles. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):216. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01174-8>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Elizaveta E. Kraevaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Department of Assisted Reproductive Technology in Treating Sterility, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_kraevaya@oparina4.ru

D-гиповитаминоз в клинике менопаузальных расстройств: возможности коррекции

Н.В. Изможерова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

А.А. Попов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

А.В. Рябинина², <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>, uro_ran1@mail.ru

А.А. Вихарева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>, anna1993vi@gmail.com

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620990, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, д. 20

Резюме

Введение. Значимую часть жизни современной женщины занимает постменопаузальный период. Персистирование клиники менопаузальных расстройств может сочетаться с состоянием гиповитаминоза D, которое в свою очередь может дополнительно усугублять имеющиеся симптомы. Одним из фармакологических подходов к коррекции менопаузальных расстройств может являться дотация витамина D.

Цель. Оценить вклад гиповитаминоза D в клинику менопаузальных расстройств; определить клиническую эффективность применения колекальциферола у пациенток поздней постменопаузы, проживающих в Екатеринбурге.

Материалы и методы. В исследовании в период с 2018 по 2021 г. приняли участие 144 пациентки в поздней постменопаузе – от 56 до 79 лет, проживающие на территории Екатеринбурга и не нуждающиеся в посторонней помощи в повседневной жизни. Изучены параметры антропометрии, выраженность модифицированного менопаузального индекса, госпитальная шкала тревоги и депрессии, краткая шкала оценки психического статуса, оценка уровня 25(OH)D сыворотки (хемилюминесцентный иммунный анализ; Access 2, Beckman Coulter, США). Оценка клинической эффективности применения колекальциферола проведена у 68 пациенток в дизайне проспективного когортного исследования. Использовалась мицеллированная водорастворимая форма колекальциферола в стандартных дозах, рекомендованных Российской ассоциацией эндокринологов.

Результаты. Дефицит и недостаточность витамина D ассоциируются с повышенными параметрами массы тела ($p = 0,048$), окружности талии ($p = 0,018$) и бедер ($p = 0,016$), повышением случаев регистрации снижения работоспособности ($p = 0,046$) и субклинически выраженных симптомов тревоги ($p = 0,033$). Дотация стандартных лечебных и поддерживающих доз колекальциферола в течение 6 мес. способствовала значимой редукции нейровегетативного компонента модифицированного менопаузального индекса в 54,4% случаев ($p = 0,035$) и улучшению параметров когнитивной функции в 50,0% случаев ($p = 0,023$) у пациенток в поздней постменопаузе.

Заключение. Применение адекватных доз колекальциферола может рассматриваться как важный компонент комплексной терапии женщин в позднем постменопаузальном периоде.

Ключевые слова: дефицит витамина D, постменопауза, колекальциферол, оценка симптомов

Для цитирования: Изможерова НВ, Попов АА, Рябинина АВ, Вихарева АА. D-гиповитаминоз в клинике менопаузальных расстройств: возможности коррекции. *Медицинский совет.* 2024;18(17):120–128. <https://doi.org/10.21518/ms2024-370>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

D-hypovitaminosis in menopausal disorders clinic: Correction possibilities

Nadezhda V. Izmozherova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>, nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>, art_popov@mail.ru

Alla V. Ryabinina², <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>, uro_ran1@mail.ru

Anna A. Vikhareva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>, anna1993vi@gmail.com

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Institute of High-Temperature Electrochemistry of Ural Branch of the RAS; 20, Akademicheskaya St., Ekaterinburg, 620990, Russia

Abstract

Introduction. The postmenopausal period being a significant part of a modern woman's life. The persistence of menopausal disorders clinic can be combined with the hypovitaminosis D state, which, in turn, can further aggravate the existing symptoms. Vitamin D supplementation may be one of the pharmacological approaches to correct menopausal disorders.

Aim. To evaluate the contribution of hypovitaminosis D to the clinic of menopausal disorders; to determine the clinical efficacy of using cholecalciferol in late postmenopausal residents of Yekaterinburg.

Materials and methods. During the period from 2018 to 2021, 144 late postmenopausal patients from 56 to 79 years old living in Yekaterinburg and do not need outside help in everyday life took part. The following parameters of anthropometry,

the severity of modified menopausal index (MMI), hospital anxiety and depression scales (HADS), Mini-Mental State Examination (MMSE), an assessment of serum 25(OH)D level (chemiluminescent immunoassay; Access 2, Beckman Coulter, USA) were studied. Clinical efficacy of cholecalciferol was evaluated in 68 patients in the prospective cohort study design. Micellated water-soluble form of cholecalciferol in standard doses recommended by the Russian Association of Endocrinologists (RAE) was used.

Results. Vitamin D deficiency and insufficiency are associated with increased parameters of body weight ($p = 0.048$), waist circumference ($p = 0.018$) and hips ($p = 0.016$), increased cases of decreased performance ($p = 0.046$) and subclinical symptoms anxiety ($p = 0.033$). Supplementation of standard therapeutic and maintenance doses of cholecalciferol for 6 months contributed to a significant reduction in neurovegetative component of modified menopausal index in 54.4% of cases ($p = 0.035$) and improvement in cognitive function parameters in 50.0% of cases ($p = 0.023$) in late postmenopausal patients.

Conclusions. The use of cholecalciferol in adequate doses can be considered as an important component of complex therapy for women in late postmenopausal period.

Keywords: vitamin D deficiency, postmenopause, cholecalciferol, symptom assessment

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Ryabinina AV, Vikhareva AA. D-hypovitaminosis in menopausal disorders clinic: Correction possibilities. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(17):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-370>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблемам старения и здоровья, в период с 2020 по 2030 г. ожидается увеличение численности населения в возрасте 60 лет и старше на 34%: с 1 млрд чел. в 2019 г. до 1,4 млрд чел. в 2030 г. К 2050 г. численность женщин в возрасте 60 лет и старше приблизится к 1 млрд. Около 1/3 жизни современных женщин приходится на постменопаузальный период, во время которого на первый план выходят соматическое старение, потеря здоровья и общего благополучия [1, 2]. Тем не менее в позднем постменопаузальном периоде длительное персистирование ассоциированных с гипоестрогенной ранневременных вазомоторных симптомов (приливов и ночной потливости) возможно в 10–15% случаев [3–5]. Эти данные поднимают вопросы сохранения, поддержания здоровья и качества жизни женщин как во все периоды жизни в целом, так и в период климактерия в частности и приобретают все большее медицинское и социально-экономическое значение.

По данным литературы, группу высокого риска в отношении дефицита витамина D и его геномных и эпигеномных эффектов представляют женщины, находящиеся в состоянии пери- и постменопаузального снижения уровня эстрогенов [6]. Это может быть обусловлено следующими особенностями: нарушением эстрогензависимой активации 1α -гидроксилазы, участвующей в синтезе кальцитриола [7–9]; снижением экспрессии гена рецептора витамина D (VDR), связанного с нарушением активации ERK-сигнального пути [10]. Немаловажным фактором является возраст-ассоциированное снижение способности кожи к выработке витамина D_3 [11, 12]. При этом дотация эстрогенов животным в экспериментальной модели способствовала повышению экспрессии VDR в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и повышению чувствительности к эндогенному кальцитриолу [13].

VDR представлен в центральных и периферических органах, тканях и клетках репродуктивной системы женщин: гипоталамусе, гипофизе, яичниках, гранулезных клетках и эндометрии. Ферменты, необходимые

для метаболизма 25-гидроксивитамина D в гормонально активный кальцитриол, представлены в гипоталамусе, мозжечке и субстанции *nigra*. Накапливаются научные данные, демонстрирующие эффективность дотации витамина D в клинике менопаузальных расстройств и воздействии на качество жизни женщин, находящихся в условиях дефицита эстрогенов [14, 15]. Изучение потенциальных механизмов и эффектов D-гормона в отношении модуляции клиники менопаузальных расстройств, формирования коморбидной патологии является актуальным направлением для женщин как раннего, так и позднего периода постменопаузы [16, 17].

Особое значение в сохранении клиники менопаузальных расстройств может приобретать сочетанное влияние D-гиповитаминоза и дефицита эстрогенов в позднем периоде постменопаузы, когда назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) уже нецелесообразно с целью нивелирования симптомов климактерического синдрома и коррекции последствий отдаленного дефицита эстрогенов, а дотация витамина D может обуславливать потенциально благоприятный эффект.

Цель исследования – оценить вклад дефицита и недостаточности витамина D в клинику менопаузальных расстройств; определить клиническую эффективность применения колекальциферола у пациенток поздней постменопаузы, проживающих в Екатеринбурге.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 144 пациентки от 56 до 79 лет в позднем периоде постменопаузы, обратившиеся на прием с проблемами соматической патологии на базе Центральной городской клинической больницы №6 в период с 2018 по 2021 г. Все участницы ранее наблюдались на специализированном приеме по проблемам климактерического периода на базе Городского центра планирования семьи и репродукции. Работа выполнена в дизайне одномоментного исследования с группой динамического наблюдения: на первом этапе проведено одномоментное исследование 144 пациенток, на втором – проспективное когортное исследование 68 пациенток.

Критерии включения в исследование:

- длительность периода постменопаузы – 5 лет и более;
- способность к самостоятельному обслуживанию в повседневной жизни.

Критерии исключения:

- скорость клубочковой фильтрации – менее 60 мл/мин/1,73м²;
- применение МГТ на момент включения;
- психические и когнитивные расстройства, затрудняющие контакт;
- резекция желудка или проксимальных отделов кишечника в анамнезе.

Все участницы дали письменное информированное добровольное согласие.

Проведен унифицированный сбор жалоб и анамнеза, стандартный общеклинический осмотр. Индекс массы тела (ИМТ) оценивали согласно классификации ВОЗ¹ по формуле Кетле: $ИМТ = m/h^2$, где m – масса тела (кг), h – рост (м). Окружность талии и бедер измеряли сантиметровой лентой дважды и регистрировали с точностью до 0,1 см. Абдоминальному ожирению соответствовало увеличение показателя окружности талии ≥ 80 см.

Выраженность менопаузальных расстройств определяли с использованием модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [18], включающего определение трех групп симптомокомплексов: нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных. Каждый симптом оценивали по 4-балльной системе (от 0 до 3). Суммарный ММИ определяли общим количеством баллов каждой группы. Значение нейровегетативных расстройств до 10 баллов принимали как отсутствие клинических проявлений, 11–20 баллов – как легкую, 21–30 – среднюю, 31 и более – тяжелую степень выраженности. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные нарушения в пределах 1–7 баллов определяли как легкие, 8–14 – средние, 15 баллов и более – как тяжелые проявления климактерического синдрома.

Первичный скрининг когнитивных нарушений проводили с помощью краткой шкалы оценки психического статуса – MMSE (Mini Mental State Examination) [19]. Выраженность тревоги и депрессии оценивали с помощью шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [20]. Полученные значения до 7 баллов принимали за отсутствие достоверно выраженных симптомов, 8–10 баллов – за субклинически выраженные симптомы, 11 и более – за клинически выраженные симптомы тревоги и депрессии.

Материалом для лабораторных исследований служила сыворотка венозной крови, забор образцов которой проводился натощак после 8-часового голодания. Лабораторная диагностика уровня 25(OH)D (общего 25-гидроксивитамина D) проводилась в лаборатории Helix (Екатеринбург) с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2, Beckman Coulter, США). Прием профилактических и поддерживающих доз колекальциферола не прекращался перед исследованием. Интерпретация концентрации 25(OH)D в крови проводилась

согласно классификации Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) [21]: адекватным уровнем витамина D считали концентрацию 25(OH)D сыворотки ≥ 30 нг/мл; недостаточным – ≥ 20 , но < 30 нг/мл; дефициту витамина D соответствовала концентрация 25(OH)D < 20 нг/мл, выраженному дефициту – < 10 нг/мл.

Оценка динамики клиничко-лабораторных данных была проведена у 68 пациенток (группа динамического наблюдения), получавших нагрузочные и поддерживающие дозы колекальциферола согласно рекомендациям РАЭ [21] в течение 6 мес. Для коррекции уровня 25(OH)D сыворотки крови применялась мицеллированная водорастворимая форма колекальциферола (водный раствор 10 мл (15 000 МЕ/мл)). При уровне 25(OH)D сыворотки крови < 20 нг/мл пациенткам назначалась схема коррекции дефицита ($n = 45$): нагрузочная доза колекальциферола, соответствующая 7000 МЕ/сут, продолжительностью 8 нед. с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ/сут до 6 мес. При уровне 25(OH)D сыворотки крови в диапазоне ≥ 20 , но < 30 нг/мл пациенткам назначалась схема коррекции недостаточности ($n = 23$): нагрузочная доза колекальциферола, соответствующая 7000 МЕ/сут, продолжительностью 4 нед. с последующим переходом на поддерживающую дозу 2000 МЕ/сут до 6 мес. Вышеуказанные схемы не предусматривали перемены на летние месяцы.

Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Проведение научно-исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол №8 от 19.10.2018 г.).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0 (лицензия №JPZ9041805602ARCN25ACD-6). Проверка статистических гипотез о виде распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Учитывая, что распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения, использовались непараметрические методы статистики: критерий Манна – Уитни (U-критерий) для сравнения несвязанных совокупностей и критерий Уилкоксона (W-test) для сравнения связанных совокупностей. Значимость различия бинарных категориальных параметров оценивалась с помощью точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me), интерквартильного размаха ($Q_1 - Q_3$), категориальные – абсолютных значений и процентных долей. Различия данных считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациентки находились в позднем постменопаузальном периоде (табл. 1). Высшее образование имели 76 женщин (52,7%), среднее специальное – 59 (40,9%), среднее общее – 5 (3,4%), основное общее – 4 (2,7%). На момент обследования 73 пациентки (50,6%) состояли в зарегистрированном браке, 43 (29,8%) – вдовы,

¹ Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/63854>.

● **Таблица 1.** Общая характеристика клинических и анамнестических данных пациенток (n = 144)

● **Table 1.** General characteristics of clinical and anamnestic data of patients (n = 144)

Параметр	Me (Q ₁ –Q ₃)
Возраст, лет	68,0 (65,0–70,0)
Возраст наступления менопаузы, лет	50,0 (46,0–52,0)
Длительность менопаузы, лет	18,0 (15,0–21,0)
Рост, см	156,0 (153,0–160,0)
Масса тела, кг	72,9 (62,9–82,2)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6 (25,9–33,0)
Окружность талии, см	91,0 (84,5–103,0)
Окружность бедер, см	106,0 (100,0–114,0)

14 (9,7%) – разведены, 14 (9,8%) – одинокие. В 14 случаях (9,7%) длительность менопаузы составила 6–10 лет; в 24 случаях (16,6%) – 11–15 лет; в 64 случаях (44,4%) – 16–20 лет; в 42 случаях (29,1%) – более 20 лет. Преждевременная менопауза установлена у 8 женщин (5,5%), среди которых в 4 случаях (50%) – хирургическая. Ранняя менопауза установлена у 25 женщин (17,3%), среди которых в 6 случаях (24%) – хирургическая. МГТ в анамнезе получали 70 женщин (48,6%), среди которых в 62 случаях (88,5%) – пероральный путь введения, в 8 случаях (11,4%) – парентеральный. Медиана продолжительности МГТ составила 3 года (1,0–8,0). Естественную менопаузу отметили 122 женщины (84,7%), среди них анамнез применения МГТ имели 56 (45,9%), хирургическую – 22 женщины (15,2%), среди которых анамнез применения МГТ имели 14 (63,6%).

Нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы различной выраженности отметили от 35,4 до 87,5% женщин поздней постменопаузы (рис. 1). У 51 пациентки (35,4%) сохранялись приливы жара. В структуре компонентов ММИ легкая

степень выраженности менопаузальных расстройств установлена в 70,1%, средняя – в 29,8% случаев. Среди нейровегетативных и обменно-эндокринных расстройств преобладали нарушения легкой степени, среди психоэмоциональных – средней степени выраженности. Медиана нейровегетативных симптомов составила 13 (9–17) баллов, обменно-эндокринных – 6 (5–9) баллов, психоэмоциональных – 9 (6–12) баллов, суммарного ММИ – 29,5 (22–36) балла. Выраженность компонентов менопаузальных расстройств в обследованной группе представлена на рис. 2.

По результатам лабораторной диагностики уровня витамина D (Access 2, Beckman Coulter, США) адекватная обеспеченность витамином D установлена в 30 случаях (20,8%), недостаточность – в 67 (46,5%), дефицит – в 47 (32,6%) случаях, в том числе выраженный дефицит – у 8 (5,5%) пациенток. Медиана концентрации 25(OH)D сыворотки обследованных женщин составила 20,5 (15,3–27,8) нг/мл.

Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных в двух группах: адекватно обеспеченных витамином D женщин (25(OH)D сыворотки ≥ 30 нг/мл, n = 30) и с недостаточностью и дефицитом витамина D (25(OH)D сыворотки < 30 нг/мл, n = 114). Группы не различались по длительности менопаузы, выраженности нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, выраженности тревоги и депрессии и когнитивным функциям (p > 0,05). Статистически значимые различия установлены в отношении возраста и параметров антропометрии (табл. 2).

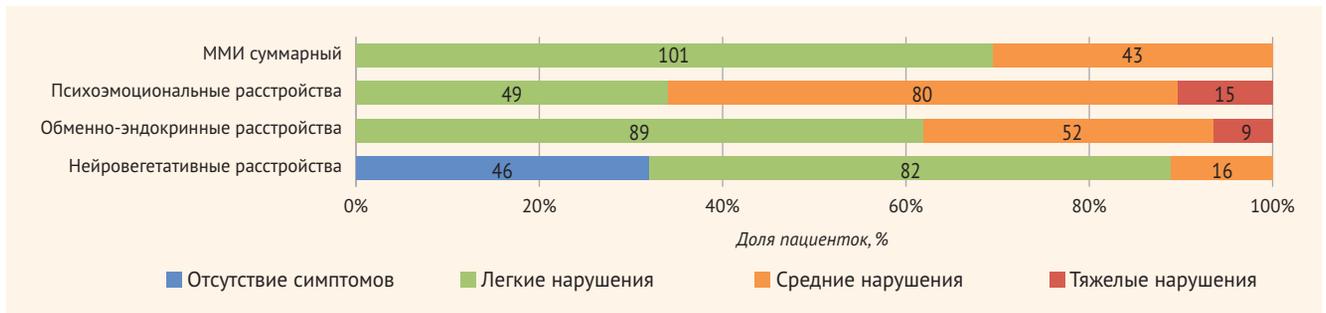
Пациентки с гиповитаминозом D чаще отмечали снижение работоспособности (двусторонний точный критерий Фишера; p = 0,046) по сравнению с адекватно обеспеченными: 93 (81,5%) и 19 (63,3%) пациенток соответственно. Анализ выраженности головной боли, нарушения сна, приливов жара, боли в мышцах/суставах, утомляемости, рассеянности, раздражительности, плаксивости и других симптомов, входящих в оценку ММИ, не установил различий в группах (p > 0,05).

● **Рисунок 1.** Частота выявления симптомов модифицированного менопаузального индекса в группе (n = 144), %

● **Figure 1.** Frequency of detection of modified menopausal index symptoms in the group (n = 144), %



● **Рисунок 2.** Выраженность компонентов модифицированного менопаузального индекса в группе (n = 144), %
 ● **Figure 2.** Severity of modified menopausal index components in the group (n = 144), %



● **Таблица 2.** Параметры антропометрии, выраженности компонентов модифицированного менопаузального индекса, тревоги, депрессии и когнитивных нарушений в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки, Me (Q₁-Q₃)
 ● **Table 2.** Parameters of anthropometry, severity of modified menopausal index components, anxiety, depression and cognitive impairment depending on serum 25(OH)D level, Me (Q₁-Q₃)

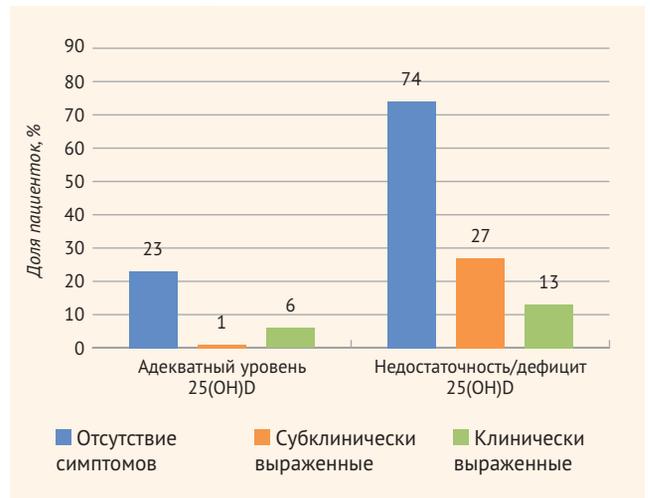
Характеристика	Адекватный уровень витамина D (n = 30)	Недостаточность/дефицит витамина D (n = 114)	P
Возраст, лет	66,0 (63,0-69,0)	68,0 (65,0-71,0)	0,005*
Длительность менопаузы, лет	17,5 (14,0-20,0)	18,0 (16,0-21,0)	0,137
Рост, см	156,5 (152,0-162,0)	156,0 (153,0-159,5)	0,670
Масса тела, кг	69,1 (60,0-78,0)	74,6 (64,6-84,3)	0,048*
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (24,3-31,2)	29,9 (26,2-33,7)	0,022*
Окружность талии, см	87,2 (78,0-98,5)	92,0 (86,0-104,0)	0,018*
Окружность бедер, см	103,2 (97,0-109,0)	107,0 (101,0-115,0)	0,016*
Нейровегетативные расстройства, балл	12,0 (10,0-17,0)	13,0 (9,0-17,0)	0,650
Обменно-эндокринные расстройства, балл	6,0 (5,0-8,0)	6,0 (5,0-9,0)	0,569
Психоземotionalные расстройства, балл	8,0 (5,0-11,0)	10,0 (6,0-12,0)	0,250
ММИ, суммарный балл	30,0 (20,0-35,0)	29,0 (23,0-37,0)	0,378
MMSE, балл	28,0 (27,0-29,0)	27,5 (26,0-29,0)	0,137
Выраженность тревоги, балл	5,0 (3,0-7,0)	5,0 (3,0-9,0)	0,490
Выраженность депрессии, балл	6,5 (3,0-9,0)	6,0 (4,0-8,0)	0,817

Примечание. ММИ – модифицированный менопаузальный индекс; MMSE (Mini Mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса.
 * p < 0,050 (критерий Манна – Уитни).

Оценка наличия и выраженности тревоги и депрессии установила статистически значимо большую частоту субклинически выраженных симптомов тревоги среди пациенток с недостаточностью/дефицитом витамина D (рис. 3). Выраженность симптомов депрессии в группах статистически не различалась (p > 0,05).

Оценка результатов проспективной части исследования группы динамического наблюдения (n = 68)

● **Рисунок 3.** Частота выявления и выраженности симптомов тревоги с помощью шкалы HADS в зависимости от уровня 25(OH)D сыворотки, % (p = 0,033, $\chi^2 = 6,876$; df = 2)
 ● **Figure 3.** Frequency of detection and severity of anxiety symptoms using the HADS scale depending on serum 25(OH)D level, % (p = 0.033, $\chi^2 = 6.876$; df = 2)



установила статистически значимый лабораторный отклик уровня 25(OH)D сыворотки. Так, 23 женщины (33,8%) принимали схему коррекции недостаточности витамина D, 45 (66,2%) – схему коррекции дефицита витамина D [21]. Концентрация 25(OH)D сыворотки статистически значимо увеличилась (p < 0,0001, критерий Уилкоксона): 17,5 нг/мл (14,0-21,7) и 30,7 нг/мл (26,7-35,8) до и после коррекции соответственно.

Выраженность обменно-эндокринных и психоземotionalных компонентов ММИ, симптомов тревоги и депрессии обследованных пациенток существенно не изменилась до и после коррекции недостаточности и дефицита уровня 25(OH)D сыворотки. Статистически значимые изменения установлены в отношении редукции нейровегетативных расстройств, суммарного ММИ, а также улучшения параметров когнитивных функций (табл. 3).

В результате коррекции колекальциферолом определено снижение выраженности нейровегетативных расстройств у 37 (54,4%) пациенток (p = 0,035). Установлено статистически значимое изменение параметров когнитивных функций (p = 0,023): увеличение показателя отмечено у 34 (50%) женщин, отсутствие изменения показателя – у 19 (27,9%).

● **Таблица 3.** Динамика выраженности менопаузальных расстройств, параметров когнитивных функций, симптомов тревоги и депрессии через 6 месяцев применения колекальциферола (n = 68), Me (Q₁–Q₃)

● **Table 3.** Dynamics of menopausal disorders severity, cognitive functions parameters, anxiety and depression symptoms after 6 months of cholecalciferol use (n = 68), Me (Q₁–Q₃)

Характеристика	До коррекции недостаточности/дефицита 25(OH)D	После коррекции недостаточности/дефицита 25(OH)D	P
Нейровегетативные расстройства, балл	12,0 (9,0–16,0)	11,0 (8,0–15,5)	0,035*
Обменно-эндокринные расстройства, балл	6,0 (5,0–9,0)	6,0 (5,0–8,0)	0,100
Психоземotionalные расстройства, балл	8,0 (6,0–11,0)	8,0 (6,0–11,0)	0,817
ММИ, суммарный балл	26,0 (21,0–35,5)	26,0 (19,0–34,0)	0,034*
MMSE, балл	28,0 (26,5–29,0)	28,0 (27,0–29,0)	0,023*
Выраженность тревоги, балл	5,0 (4,0–8,0)	5,0 (3,0–7,5)	0,381
Выраженность депрессии, балл	6,0 (3,0–7,0)	6,0 (4,5–7,5)	0,052

Примечание. ММИ – модифицированный менопаузальный индекс; MMSE (Mini Mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса.
* p < 0,050 (критерий Уилкоксона).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на существующую неоднородность и изменчивость результатов исследований, посвященных оценке статуса витамина D в разных регионах мира [22, 23], высокая распространенность D-гиповитаминоза продемонстрирована практически во всех странах, включая Россию [24, 25]. Наше исследование подтверждает высокую частоту лабораторной регистрации дефицита и недостаточности витамина D, составляющих 79,1% (недостаточность 25(OH)D – 32,6%, дефицит – 46,5% случаев) в популяции пациенток позднего периода постменопаузы, проживающих в Екатеринбурге.

В настоящей работе дефицит и недостаточность витамина D ассоциируются со значимо более старшим возрастом пациенток (p = 0,005). Эти данные подтверждают результаты предыдущих исследований, демонстрирующих возраст-ассоциированное снижение способности кожи к выработке витамина D₃ [11, 12]. По мнению исследователей, такое наблюдение связано с обратно пропорциональным возрасту снижением содержания 7-дегидрохолестерола в базальном слое и эпидермисе [11, 12].

Установленные ассоциации гиповитаминоза D с массой тела, окружностью талии и бедер согласуются с недавним систематическим обзором Z. Hajhashemy et al., подтверждающим связь гиповитаминоза D и абдоминального ожирения [26], и находят свое объяснение прежде всего в снижении биодоступности витамина D вследствие его депонирования и конверсии в метаболически неактивные формы в жировой ткани. Так, воздействие ультрафиолетового излучения в субэритемной дозе 27 мДж/м² у лиц с ожирением обеспечило прирост уровня 25(OH)D спустя

сутки на 57% ниже, чем у лиц с нормальной массой тела (6,7 ± 1,4 нг/мл против 15,3 ± 2,1 нг/мл, p = 0,0029) [27].

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, сохраняющиеся легкие нейровегетативные расстройства определены в 56,9%, средние – в 11,1% случаев. Вазомоторные симптомы (ВМС) в виде приливов жара отметили около 1/3 женщин (35,4%). Аналогичные данные получены в австралийском исследовании В.М. Zeleke et al. среди 1426 женщин в возрасте 65–79 лет, не применяющих МГТ, 32,8% женщин отметили хотя бы один ВМС (приливы / ночная потливость) за последний месяц [28]. Независимыми факторами продолжительности приливов в исследовании, проведенном Е.В. Freeman et al., признаны возраст манифестации приливов, расовая принадлежность, ожирение и период климактерия [5].

Точные патофизиологические механизмы возникновения приливов в климактерическом периоде до конца не установлены. Первостепенное значение имеет снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови, а затем – и в центре терморегуляции гипоталамуса, способствующее изменению активности нейротрансмиттеров, особенно в серотонинергических, дофаминергических и норадренергических путях. Из-за недостаточного синтеза серотонина (5-гидрокситриптамина – 5-НТ) и эндорфина, обладающих антагонистической активностью по отношению к норадреналину, наблюдается значительное увеличение его уровня. Возникающий дисбаланс между дофаминергической и норадренергической системами с преобладанием последней способствует изменению функциональных свойств лимбической системы и терморегуляторного центра, находящегося в медиальной части преоптической области гипоталамуса, и сужению границ терморегуляторной зоны. Повышение температуры тела лишь на 0,01 °С воспринимается нейронами центра терморегуляции как неадекватное и формирует усиленную генерацию импульсов, способствующих расширению подкожных кровеносных сосудов, потоотделению и появлению феномена прилива жара [29–32].

Психоземotionalные симптомы (раздражительность, плаксивость) оценены как тяжелые проявления климактерического синдрома в 55,5% случаев и как средние – в 10,4% случаев. Как и возникновение приливов жара, этиология данных симптомов связана с дисфункцией гипоталамических структур и изменениями в лимбической системе, приводящими к появлению эмоциональных, поведенческих и когнитивных расстройств [17].

В настоящем исследовании продемонстрирована клиническая целесообразность применения стандартных лечебных и поддерживающих доз колекальциферола в течение 6 мес. в отношении редукции сохраняющихся нейровегетативных симптомов и увеличения параметров когнитивных функций у женщин позднего периода постменопаузы. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований. Так, в исследовании Т.Ю. Пестриковой и Т.В. Ачинской продемонстрировано достоверно более эффективное снижение нейровегетативных и психоземotionalных проявлений климактерического синдрома в раннем периоде постменопаузы на

фоне дефицита витамина D при сочетанном применении колекальциферола с МГТ по сравнению с использованием только МГТ [15]. В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном у 174 пациенток в возрасте до 60 лет, имеющих ВМС, показано, что применение исключительно 50 мг кальция карбоната и 200 МЕ витамина D контрольной группой пациенток в течение 12 нед. способствовало улучшению показателей качества жизни, как и в группах женщин, получавших 1 мг эстрадиола или 0,5 мг норэтиндрона ацетата или 2,5 мг тиболона [14].

К изучению потенциальных механизмов D-гомона, которые могут способствовать снижению интенсивности проявлений климактерического синдрома (приливы жара, нестабильности настроения и симптомов депрессии, нарушений сна), отмечается растущий интерес исследователей по всему миру. В исследовании T. Arslanica et al., изучавших уровень витамина D у 210 женщин в постменопаузе, снижение уровня 25(OH)D сыворотки на 1 нг/мл сопровождалось увеличением риска приливов на 5,9% [33]. В экспериментальных моделях на животных кальцитриол предотвращал снижение уровней серотонина и дофамина, вызванное нейротоксическими дозами метамфетамина [34]. Одним из возможных нейротропных механизмов витамина D признана нормализация нейротрофических факторов – GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor – глиальный нейротрофический фактор), оказывающего выраженное защитное действие на нигростриарную и мезолимбическую дофаминовую систему мозга, и BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor – нейротрофический фактор мозга), тесно связанного с серотонинергической (5-HT) системой мозга [35–37]. В другом экспериментальном исследовании на животных введение 1,0 и 3,0 мкг/кг/сут кальцитриола в течение 8 дней приводило к увеличению экспрессии GDNF в полосатом теле и субстанции nigra, способствуя улучшению секреции дофамина, что демонстрирует потенциальный вклад D-гормона в состояния, сопровождающиеся дофаминергической дисфункцией [37].

Описано влияние уровня витамина D на интенсивность обратного захвата серотонина. На культуре серотонинергических нейронов крысы установлено снижение интенсивности обратного захвата серотонина, а также снижение экспрессии гена фермента моноаминоксидазы-A, разрушающего структуру серотонина при оптимальном уровне витамина D [38]. Кроме того, D-гормон активирует транскрипцию гена синтеза серотонина через

активацию триптофангидроксилазы-2, катализирующей синтез серотонина [39].

Влияние D-гормона на когнитивную функцию может быть связано с рядом уже изученных механизмов. Кальцитриол подавляет усиливающий нейротоксичность высокий уровень Ca^{2+} в мозге путем образования Ca-связывающих белков – парвальбумина D9k и кальбиндина D28k, а также ингибирует экспрессию Ca-каналов L-типа в гиппокампе. Дополнительное нейропротекторное действие кальцитриола связано с повышением уровня глутатиона – важнейшего антиоксиданта, благодаря чему снижается содержание пероксида водорода в нейронах [40].

Преимуществами исследования явились однородность выборки и проспективный дизайн исследования для оценки эффективности дотации колекальциферола [41]. Ограничением исследования является оценка концентрации 25(OH)D наиболее доступным методом – хемилуминесцентным иммунным анализом, обладающим меньшей специфичностью по сравнению с высокоэффективной жидкостной хроматографией, а также невозможность проведения анализа метаболитов витамина D. Полученные данные следует с осторожностью экстраполировать на общую популяцию ввиду позднего периода постменопаузы обследованных и предшествующей коррекции менопаузальных расстройств на специализированном приеме в перименопаузальном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение способности кожи к выработке витамина D₃, синтеза D-гормона и экспрессии VDR на фоне растущего дефицита эстрогенов относит женщин позднего периода постменопаузы в группу высокого риска D-гиповитаминоза и снижения его многих эффектов. Сохранение ранних симптомов гипозэстрогении в этот период наряду с невозможностью применения МГТ открывает необходимость поиска новых подходов к коррекции данных состояний и оптимизации уже существующих алгоритмов и решений. С учетом множественных плейотропных эффектов колекальциферол может являться потенциальным самостоятельным инструментом контроля нейровегетативных расстройств и когнитивных функций пациенток, страдающих от персистенции менопаузальных симптомов. 

Поступила / Received 12.05.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.08.2024

Принята в печать / Accepted 04.08.2024

Список литературы / References

1. Сухих ГТ, Сметник ВП, Андреева ЕН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР и др. *Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.; 2015. 54 с. Режим доступа: <https://minzdrav.kamgov.ru/files/56c63e6b99bc36.42208424.pdf>.
2. Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med.* 2020;26(2):69–98. <https://doi.org/10.6118/jmm.20000>.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
4. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук ЕВ, 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.
5. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1095–1104. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318214f0de>.
6. Lerchbaum E. Vitamin D and menopause – a narrative review. *Maturitas.* 2014;79(1):3–7. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.003>.
7. Caniggia A, Lorè F, di Cairano G, Nuti R. Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology. *J Steroid Biochem.* 1987;27(4-6):815–824. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(87\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0022-4731(87)90154-3).

8. Buchanan JR, Santen R, Cauffman S, Cavaliere A, Greer RB, Demers LM. The effect of endogenous estrogen fluctuation on metabolism of 25-hydroxyvitamin D. *Calcif Tissue Int.* 1986;39(3):139–144. <https://doi.org/10.1007/BF02555109>.
9. Cheema C, Grant BF, Marcus R. Effects of estrogen on circulating “free” and total 1,25-dihydroxyvitamin D and on the parathyroid-vitamin D axis in postmenopausal women. *J Clin Invest.* 1989;83(2):537–542. <https://doi.org/10.1172/JCI113915>.
10. Gilad LA, Bresler T, Gnainsky J, Smirnoff P, Schwartz B. Regulation of vitamin D receptor expression via estrogen-induced activation of the ERK 1/2 signaling pathway in colon and breast cancer cells. *J Endocrinol.* 2005;185(3):577–592. <https://doi.org/10.1677/joe.1.05770>.
11. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536–1538. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>.
12. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989;2(8671):1104–1105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91124-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91124-0).
13. Liel Y, Shany S, Smirnoff P, Schwartz B. Estrogen increases 1,25-dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology.* 1999;140(1):280–285. <https://doi.org/10.1210/endo.140.1.6408>.
14. Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, de Oliveira Guerra M. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas.* 2013;74(2):172–178. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.11.001>.
15. Пестрикова ТЮ, Ачинская ТВ. Возможности и перспективы применения колекальциферола в терапии климактерического синдрома у пациенток на фоне дефицита витамина D. *Consilium Medicum.* 2020;22(6):38–44. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95287/>. Pestrivkova TYu, Yachinskaya TV. Original Article Opportunities and perspectives of the use of colecalciferol in therapy of climacteric syndrome in patients on the background of vitamin D deficiency. *Consilium Medicum.* 2020;22(6):38–44. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95287/>.
16. Морозова ЮЕ, Тарасова МА. Физиологическая роль витамина D и значение его дефицита в патогенезе климактерического синдрома. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018;67(3):74–82. <https://doi.org/10.17816/JOWD67374-82>. Morozova YE, Tarasova MA. The physiological role of vitamin D and the significance of its deficiency in the pathogenesis of climacteric syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(3):74–82. <https://doi.org/10.17816/JOWD67374-82>.
17. Озолина ЛА, Савченко ТН, Сафониная МС, Оверко АВ. Значение витамина D для здоровья женщин перименопаузального периода. *Медицинский совет.* 2020;(13):84–90. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-84-90>. Ozolina LA, Savchenko TN, Safonina MS, Overko AV. The value of vitamin D for the health of perimenopausal women. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(13):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-84-90>.
18. Сметник ВП, Ткаченко НМ, Глезер ГА, Москаленко НП. *Климактерический синдром.* М.: Медицина; 1988. 288 с.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
20. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69–77. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00296-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00296-3).
21. Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Белая ЖЕ, Дзеранова ЛК, Каронова ТЛ, Ильин АВ и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60–84. <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZHe, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016;62(4):60–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201662460-84>.
22. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23–45. <https://doi.org/10.1017/S0007114513001840>.
23. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, Vestergaard P. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009;20(1):133–140. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0626-y>.
24. Суплотова ЛА, Авдеева ВА, Пигарова ЕА, Рожинская ЛЯ, Каронова ТЛ, Трошина ЕА. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. *Терапевтический архив.* 2021;93(10):1209–1216. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>. Suplotova LA, Avdeeva VA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Karonova TL, Troshina EA. The first Russian multicenter non-interventional registry study to study the incidence of vitamin D deficiency and insufficiency in Russian Federation. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2021;93(10):1209–1216. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201071>.
25. Мокроносова МА, Денисов ДГ, Желтикова ТМ. Климатогеографические и сезонные особенности статуса витамина D (25(OH)D) у пациентов в России. *Медицинский совет.* 2019;(12):171–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-171-176>. Mokronosova MA, Denisov DG, Zheltikova TM. Climategeographic and seasonal specific features of vitamin D (25(OH)D) status in patients in Russia. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(12):171–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-171-176>.
26. Hajhashemy Z, Foshati S, Saneei P. Relationship between abdominal obesity (based on waist circumference) and serum vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Nutr Rev.* 2022;80(5):1105–1117. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab070>.
27. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690–693. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>.
28. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016;105(1):149–155.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>.
29. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22(3):293–312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1985.tb05243.x>.
30. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(1):66–70. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70437-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70437-0).
31. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):97–106. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.05.056>.
32. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now? *Climacteric.* 2011;14(5):515–528. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.608596>.
33. Arslanca T, Korkmaz H, Arslanca SB, Pehlivanoglu B, Celikel Ö. The Relationship between Vitamin D and Vasomotor Symptoms During the Postmenopausal Period. *Clin Lab.* 2020;66(7). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.191116>.
34. Cass WA, Smith MP, Peters LE. Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1074:261–271. <https://doi.org/10.1196/annals.1369.023>.
35. Popova NK, Ilchibaeva TV, Naumenko VS. Neurotrophic Factors (BDNF and GDNF) and the Serotonergic System of the Brain. *Biochemistry (Mosc).* 2017;82(3):308–317. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030099>.
36. Pozzi F, Aloe L, Frajese GV, Frajese G. Vitamin D (Calcifediol) Supplementation Modulates NGF and BDNF and Improves Memory Function in Postmenopausal Women: a Pilot Study. *Research in Endocrinology.* 2013;552758. <https://doi.org/10.5171/2013.552758>.
37. Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM. Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats. *Neurochem Int.* 2012;60(2):186–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.11.010>.
38. Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, Kaneko I, Lucas DA, Haussler CA et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr.* 2018;13:19. <https://doi.org/10.1186/s12263-018-0605-7>.
39. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014;28(6):2398–2413. <https://doi.org/10.1096/fj.13-246546>.
40. Калувев АВ, Еремин КО, Туохимаа П. Механизмы нейропротекторного действия витамина D3. Мини-обзор. *Биохимия.* 2004;69(7):907–911. Режим доступа: <https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/2004/69-07-0907/>. Kalueff AV, Eremin KO, Tuohimaa P. Mechanisms of neuroprotective action of vitamin D(3). *Biochemistry (Mosc).* 2004;69(7):738–741. <https://doi.org/10.1023/b:biry.0000040196.65686.2f>.
41. Изможерова НВ, Попов АА, Рябинина АВ, Вихранова АА, Сафьяник ЕА, Спёвак АВ. Клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток постменопаузального периода на фоне приема низких доз холекальциферола. *Уральский медицинский журнал.* 2022;21(1):48–56. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>. Izmozherova NV, Popov AA, Ryabinina AV, Vikhareva AA, Safyanik EA, Spevak AV. Clinical and functional characteristics and comorbidity in postmenopausal patients taking low doses of cholecalciferol. *Ural Medical Journal.* 2022;21(1):48–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – А.В. Рябина
Написание текста – А.А. Вихарева
Сбор и обработка материала – Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.А. Вихарева
Обзор литературы – А.А. Вихарева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов
Анализ материала – А.А. Вихарева, Н.В. Изможерова, А.А. Попов
Статистическая обработка – А.А. Вихарева, А.В. Рябина
Редактирование – Н.В. Изможерова, А.А. Попов
Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Изможерова, А.А. Попов

Contribution of authors:

Study concept and design – Alla V. Ryabinina
Text development – Anna A. Vikhareva
Collection and processing of material – Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Anna A. Vikhareva
Literature review – Anna A. Vikhareva, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov
Material analysis – Anna A. Vikhareva, Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov
Statistical processing – Anna A. Vikhareva, Alla V. Ryabinina
Editing – Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov
Approval of the final version of the article – Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov

Информация об авторах:

Изможерова Надежда Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nadezhda_izm@mail.ru
Попов Артем Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; art_popov@mail.ru
Рябина Алла Валентиновна, главный врач поликлиники, Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук; 620990, Россия, Екатеринбург, ул. Академическая, д. 20; uro_ran1@mail.ru
Вихарева Анна Андреевна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; anna1993vi@gmail.com

Information about the authors:

Nadezhda V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; nadezhda_izm@mail.ru
Artem A. Popov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Emergency Medical Care, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; art_popov@mail.ru
Alla V. Ryabinina, Chief Physician of the Polyclinic, Institute of High-Temperature Electrochemistry of Ural Branch of the RAS; 20, Akademicheskaya St., Ekaterinburg, 620990, Russia; uro_ran1@mail.ru
Anna A. Vikhareva, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; anna1993vi@gmail.com