

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-228-232

Клинико-патогенетическое обоснование противоспаечной терапии при аппендикулярно-генитальном синдроме у женщин репродуктивного возраста

В.В. Симрок¹, И.А. Попова², Д.В. Мельникова³¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия²ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика³ООО «МедФормула», Севастополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность пенициллина в комплексной профилактике перитонеальных спаек в малом тазу при аппендикулярно-генитальном синдроме (АГС) на основании изучения динамики уровня гидроксипролина и основных клинических симптомов воспалительного процесса в малом тазу.

Материал и методы: обследовано 157 женщин репродуктивного возраста с АГС, госпитализированных в гинекологический и хирургический стационары как в ургентном, так и в плановом порядке. Пациентки основной группы, кроме традиционной противовоспалительной терапии или оперативного вмешательства по показаниям, с первых суток получали пенициллин по 250 мг перорально дважды в сутки в течение месяца; пациентки группы сравнения получали только традиционную противовоспалительную терапию или оперативное лечение по показаниям. С целью неинвазивной оценки спайкообразования у всех пациенток до лечения и через месяц определяли уровень белковосвязанного (БСГ) и свободного (СГ) гидроксипролина. Эффективность предложенной схемы лечения оценивали через месяц наблюдения по динамике уровня гидроксипролина, основных клинических симптомов и ультразвуковой картине.

Результаты исследования: установлено, что на фоне острого воспалительного процесса в малом тазу уровень БСГ и СГ увеличивается более чем в 1,5 раза. Включение пенициллина в комплексную терапию воспалительных процессов малого таза позволило снизить уровень гидроксипролина практически до уровня у здоровых женщин. Динамика основных клинических симптомов и изменений, выявленных при УЗИ на фоне лечения пенициллином, была более выраженной, чем при стандартном лечении.

Заключение: применение пенициллина в комплексном лечении воспалительных процессов малого таза значительно ускоряет исчезновение симптомов заболевания и наступление ремиссии, а также предотвращает образование перитонеальных спаек, что является профилактикой как спаечной болезни, так и бесплодия трубного и перитонеального генеза в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аппендикулярно-генитальный синдром, воспаление, гидроксипролин, пенициллин, перитонеальные спайки, малый таз, профилактика, спайкообразование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Симрок В.В., Попова И.А., Мельникова Д.В. Клинико-патогенетическое обоснование противоспаечной терапии при аппендикулярно-генитальном синдроме у женщин репродуктивного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):228–232. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-228-232.

Clinical pathogenic basis for anti-adhesive treatment for appendicular-genital syndrome in women of reproductive age

V.V. Simrok¹, I.A. Popova², D.V. Mel'nikova³¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation²St. Luca Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic³LLC "MedFormula", Sevastopol, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy of penicillamine for the complex prevention of pelvic peritoneal adhesions in appendicitis associated with the acute conditions of uterine appendages (appendicular-genital syndrome, AGS) based on the changes in the levels of hydroxyproline and the *major* clinical symptoms of pelvic inflammatory disease.

Patients and Methods: 157 women of reproductive age with AGS who were urgently or routinely admitted to a gynecological or surgical hospital were examined. Comparison group women were prescribed with conventional anti-inflammatory treatment or surgery as needed. Study group women additionally received penicillamine 250 mg twice daily for a month. Pre- and post-treatment non-invasive assessment of the peritoneal adhesive process was performed by measuring the levels of protein-bound and free hydroxyproline. Treatment efficacy was evaluated after 1 month by the changes in hydroxyproline levels, *major* clinical symptoms, and ultrasound.

Results: it was demonstrated that pelvic acute inflammatory disease results in > 1.5-fold increase in the levels of protein-bound and free hydroxyproline. Penicillamine as a component of the complex treatment for pelvic inflammatory disease reduces the levels of hydroxyproline to normal ranges. The changes in the *major* clinical symptoms and ultrasonic findings after penicillamine therapy were more significant compared to the standard treatment.

Conclusions: penicillamine as a component of the complex treatment for pelvic inflammatory disease significantly accelerates the improvement of symptoms and remission as well as the formation of peritoneal adhesions. This prevents both pelvic adhesive disease and tubal- and peritoneal-factor infertility.

KEYWORDS: appendicular-genital syndrome, inflammation, hydroxyproline, penicillamine, pelvic peritoneal adhesions, prevention, adhesion formation.

FOR CITATION: Simrok V.V., Popova I.A., Mel'nikova D.V. Clinical pathogenic basis for anti-adhesive treatment for appendicular-genital syndrome in women of reproductive age. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(4):228–232. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-228-232.

ВВЕДЕНИЕ

В практике акушера-гинеколога, как и в практике хирурга, часто встречаются состояния, при которых отмечается одновременное воспалительное поражение аппендикса и придатков матки, носящее название «аппендикулярно-генитальный синдром» (АГС). При этом у каждой 3–4-й женщины возникает нарушение репродуктивной функции. Изучение патогенетических звеньев АГС показало, что гинекологу-хирургу необходимо постоянно помнить о том, что даже при правильной постановке диагноза, выявлении аппендицита и верной лечебной тактике возможно поражение близлежащих яичника и трубы. Известны различные пути инфицирования правых придатков матки при АГС: при непосредственном контакте, по протяжению, интраканаликулярным, гематогенным, лимфогенным, перинеуральным путями [1, 2]. Учитывая такое многообразие патогенетических путей поражения правых придатков матки, приходится признать клиническую необходимость реабилитационных мероприятий при АГС. Однако, принимая во внимание агрессию воспалительного процесса и раннее развитие такого осложнения, как спаечная болезнь, реабилитационные мероприятия необходимо начинать с первых суток манифестации воспалительного процесса.

Многими исследователями доказано, что перитонеальные спайки в малом тазу и брюшной полости развиваются вследствие как оперативных вмешательств, так и воспалительных заболеваний [3]. Исследования последних лет показали, что при воспалительном процессе органов малого таза запускается множество механизмов формирования спаек [4]. Однако, несмотря на более чем 100-летний опыт изучения спаечной болезни, не существует клинических стандартов профилактики спаечной болезни как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде, а также путем фармакологического воздействия [5]. Так, В.А. Самарцев и соавт. [6] представили обзор методов и средств профилактики спаек, объединив их в следующие группы: общие принципы, хирургическое лечение, механические барьеры и фармакологические методы. Большое разнообразие фармакологических методов профилактики спаек указывает на то, что ни один из них не способен в полной мере предупредить образование спаек. В связи с этим актуальным остается поиск высокоэффективного, безопасного и патогенетического метода профилактики формирования перитонеальных спаек в малом тазу у женщин.

Основываясь на ранее полученных данных [7], одним из достоверных методов прогнозирования развития спаек мы считаем изучение состояния метаболитов соединительной ткани, таких как гидроксипролин. Определение отдельных фракций гидроксипролина целесообразно при анализе физиологического и патологического ремоделирования внеклеточного матрикса, оценке адекватности проводимого лечения воспалительных и фиброзно-деструктивных процессов в соединительной ткани человека на основе

исследования метаболизма коллагена, а именно отдельных фракций гидроксипролина при диагностике дегенеративно-дистрофических и воспалительных процессов [8, 9]. Данные метаболиты изучены давно и считаются достаточно вероятными признаками активности процесса и степени дезорганизации соединительной ткани при многих заболеваниях [10]. Гидроксипролин объективно свидетельствует о наличии и количестве коллагена и может служить клиническим индикатором метаболических процессов соединительной ткани. При грануляционно-фиброзных процессах, когда происходит усиленная продукция коллагена, концентрация гидроксипролина в крови повышается [11, 12].

Назначая патогенетически направленную терапию, препятствующую образованию спаек, и оценивая маркеры спаечного процесса, мы сможем влиять на течение этих процессов и предупреждать развитие спаек. Одним из фармакологических средств влияния на процессы спайкообразования является пеницилламин — синтетический препарат, который по структуре может рассматриваться как часть молекулы пенициллина и является диметильным производным аминокислоты цистеина. Препарат оптически активный. Применяется в виде D-формы, так как L-форма и рацемат более токсичны. Основное свойство пеницилламина заключается в его высокой комплексообразовательной активности в отношении ионов металлов. Он связывает главным образом ионы меди, ртути, свинца и железа, а также кальция. Образующиеся комплексы удаляются почками. Кроме того, пеницилламин подавляет синтез коллагена в организме и нормализует соотношение между его растворимыми и нерастворимыми фракциями, способствуя этим торможению склерозирующего процесса в тканях. Под влиянием препарата снижается уровень патологических макроглобулинов, в т. ч. ревматоидного фактора. При приеме внутрь пеницилламин быстро всасывается и длительное время обнаруживается в плазме крови, период полувыведения составляет 24–75 ч. В научной литературе имеются данные значительной давности об эффективности этого препарата как антиспаечного, принимая их неоспоримую достоверность, приводим их здесь. Применение пеницилламина с целью профилактики фибропластических процессов в туберкулезных очагах имело значительный положительный эффект [13]. О возможности применения этого препарата в клинике при различных заболеваниях, его положительных и отрицательных сторонах сообщали А.А. Крель и соавт. [14]. В современной доступной литературе данные о применении пеницилламина в гинекологической практике не представлены.

Цель исследования: оценить эффективность пеницилламина в комплексной профилактике перитонеальных спаек в малом тазу при аппендикулярно-генитальном синдроме (АГС) на основании изучения динамики уровня гидроксипролина и основных клинических симптомов воспалительного процесса в малом тазу.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 157 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с АГС, госпитализированных в гинекологический и хирургический стационары как в ургентном, так и в плановом порядке. Женщины в возрасте от 18 до 25 лет составили 18%, от 26 до 34 лет — 57%, от 35 до 45 лет — 25%. *Критерии включения* в исследование: отсутствие хронического воспалительного и спаечного процесса в малом тазу и брюшной полости, а также объемных образований.

В зависимости от проводимого лечения женщины были разделены на 2 группы. В основной группе (n=79) пациентки с АГС, кроме общепринятых лечебно-профилактических мероприятий традиционной противовоспалительной терапии или оперативного вмешательства по показаниям, с первых суток нахождения в стационаре с целью профилактики образования спаек в малом тазу получали пеницилламин по 250 мг перорально дважды в сутки в течение месяца. Пациентки группы сравнения (n=78) получали только общепринятые лечебно-профилактические мероприятия или оперативное вмешательство по показаниям. Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с воспалительными процессами органов малого таза проводили согласно приказу Минздрава России от 12.11.2012 № 572н, фармакотерапия проводилась по общепринятым схемам [15].

Учитывая наличие АГС, аппендэктомия выполняли в присутствии гинеколога, иногда при его ассистенции. Во время операции проводили тщательную ревизию органов малого таза, особенно правых придатков. Всем пациенткам при поступлении проводили клинко-лабораторные и инструментальные исследования согласно стандарту обследования больных с симптомами «острого живота», принятому в клинике. В каждом случае изучали жалобы женщин, акушерско-гинекологический анамнез, данные клинко-лабораторных и инструментальных исследований, в т. ч. бактериоскопического и цитологического. Учитывали заключения смежных специалистов.

Кроме общепринятых клинко-лабораторных исследований, нами также был изучен обмен метаболитов соединительной ткани — содержание белковосвязанного гидроксипролина (БСГ) и свободного гидроксипролина (СГ) в сыворотке крови [8] с целью неинвазивной оценки спайкообразования в малом тазу. Забор крови проводили утром натощак из локтевой вены в течение первых 2–3 сут после поступления в стационар, а также через 30 дней после начала приема пеницилламина. Уровни БСГ и СГ в динамике служили маркерами эффективности применяемой схемы профилактики перитонеального спайкообразования. Каждая

пациентка получала подробную информацию об исследовании и давала информированное согласие на участие в нем.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Microsoft Excel, оценку статистической значимости различий — по критериям Стьюдента и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что на фоне острого воспалительного процесса в малом тазу уровень БСГ и СГ увеличивается более чем в 1,5 раза (табл. 1). На наш взгляд, это связано с тем, что во время манифестации воспалительного процесса в тканях органов малого таза выделяются продукты распада тканей протеинового происхождения, одним из которых является гидроксипролин.

При поступлении в стационар у всех пациенток наблюдались отечность и болезненность тканей органов малого таза, на этом фоне — нарушение смещаемости матки и придатков, значительное укорочение и болезненность боковых сводов влагалища. Все женщины отмечали боль в нижних отделах живота в покое и усиление боли при ходьбе. Результаты сравнительной оценки эффективности проведенного лечения в группах представлены в табл. 2. Включение в комплексную терапию воспалительных процессов малого таза пеницилламина позволило значительно улучшить результаты лечения, и в первую очередь следует отметить увеличение подвижности матки и придатков как непосредственно сразу после лечения, так и через 3 мес. после него. Уменьшение пастозности тканей наступало в 2 раза быстрее при назначении этого препарата, четкость контуров матки при бимануальном исследовании в основной группе определялась на 3–5 дней раньше, чем в группе сравнения. Значительно раньше в основной группе исчезала боль, особенно это касается реперкуссионной боли.

При поступлении в стационар УЗИ показывало увеличение экзогенности, толщины и степени васкуляризации тканей органов малого таза. При этом у всех пациенток регистрировался кровоток низкой или средней резистентности. Контрольное УЗИ органов малого таза показало, что в основной группе через 1 мес. после лечения практически у всех пациенток исчезли акустические тени в дистальном направлении (возможная локализация очагов формирования спаек), что указывает на снижение эхоплотности тканей. В группе сравнения эхокартина через месяц после лечения практически не изменилась. У двух пациенток основной группы, имевших в анамнезе оперативное вхождение в малый таз и наличие глыбчатых конгломератов (зона возможных рубцовых изменений), компактно рас-

Таблица 1. Показатели БСГ и СГ в динамике (M±m)

Table 1. The changes in protein-bound and free hydroxyproline (M±m)

Показатель Parameter	Здоровые женщины Healthy women (n=20)	Основная группа / Study group		Группа сравнения / Comparison group	
		до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
БСГ, мкмоль/л / Protein-bound hydroxyproline, $\mu\text{mole/l}$	56,2±2,4	92,7±1,2*	66,2±0,7	93,1±1,3*	92,1±1,2*
СГ, мкмоль / Free hydroxyproline, $\mu\text{mole/l}$	48,2±3,2	70,2±1,4*	52,2±1,9	68,8±2,4*	66,2±2,1*

Примечание. * Статистическая значимость различий с показателями здоровых женщин при $p<0,05$.

Note. *, significance of differences compared to healthy women at $p<0.05$.

Таблица 2. Динамика основных клинических симптомов у женщин с воспалительным процессом в малом тазу на фоне лечения**Table 2.** The changes in the major clinical symptoms in women with pelvic inflammatory disease after penicillamine treatment

Симптом или признак Symptom or sign	Срок исчезновения, дней Improvement of symptoms, days		Количество пациенток с полным исчезновением симптомов или восстановленной функцией, % % of women with symptom resolution or functional recovery	
	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group
Нарушение нормального анатомического положения женских половых органов Impaired anatomical position of female genitalia	9,2	15,6	80,0	53,3
Нарушение смещаемости матки и придатков Impaired mobility of the uterus and appendages	7,1	13,2	93,3	80,0
Укорочение боковых сводов влагалища Shortened lateral vaginal fornices	3,3	7,5	93,3	80,0
Боль в покое и при ходьбе Pain at rest and while walking	3,6	8,5	100,0	100,0
Пастозность и отечность придатков Edematous appendages	7,2	14,1	100,0	100,0
Болезненность при пальпации придатков Pain upon the palpation of the appendages	7,3	15,0	86,7	86,6

положенных между яичником и маткой, после проведенного лечения значительно снизилась эхоплотность, а сами конгломераты приобрели мелкоочечную форму без четких контуров. Ультразвуковая картина соответствовала клиническому улучшению. Приведенные данные показывают высокую эффективность пеницилламина в лечении как воспалительного процесса органов малого таза, так и спаек.

В связи с тем что в ходе исследования мы использовали стандартную терапевтическую дозу пеницилламина, побочного действия не наблюдалось, что говорит о безопасности этого препарата и удобстве его применения.

Полученные данные указывают на то, что АГС сопровождается грануляционно-фиброзными процессами, и, как следствие, усиленной продукцией коллагена. Назначение пеницилламина позитивно влияет на уровень гидроксипролина, снижая его практически до уровня у здоровых женщин. При этом определение уровня гидроксипролина является клинически значимым в оценке формирования перитонеальных спаек в малом тазу, а пеницилламин выступает профилактическим средством, предупреждающим развитие этого патологического процесса.

Выводы

1. Содержание БСГ и СГ в крови женщин с АГС можно считать прогностическим маркером адгезивного процесса в малом тазу. Выбор пеницилламина для торможения спайкообразования патогенетически обоснован, так как препарат снижает уровень БСГ — показателя спайкообразования при воспалительном процессе.
2. Применение пеницилламина в комплексном лечении воспалительных процессов малого таза значительно ускоряет исчезновение симптомов заболевания и наступление ремиссии.

3. Включение пеницилламина в комплексную противовоспалительную терапию при АГС предотвращает образование перитонеальных спаек, что является профилактикой спаечной болезни и бесплодия как трубного, так и перитонеального генеза в целом.

4. Представленный способ профилактики перитонеальных спаек в малом тазу у женщин является высокоэффективным, безопасным, удобным и простым патогенетически обоснованным методом.

Литература

1. Серегина В.В. Оптимизация лечения больных острыми воспалительными заболеваниями матки и придатков, сочетающимися с острым аппендицитом: дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2008.
2. Миннуллин Р.И. Совершенствование лечебно-диагностической тактики при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и малого таза у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2016.
3. Луцевич О.Э., Акимов В.П., Ширинский В.Г., Бичев А.А. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(10):100–108. DOI: 10.17116/hirurgia201710100-108.
4. Алексеев А.А., Сулима А.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста. Медицинский вестник Юга России. 2016;(1):4–14.
5. Attard J.-A.P., Maclean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Can J Surg. 2007;50(4):291–300. PMID: 17897517.
6. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Пушкарев Б.С. и др. Спаечная болезнь брюшной полости: состояние проблемы и современные методы профилактики. Пермский медицинский журнал. 2019;36(3):72–90. DOI: 10.17816/pmj36372%90.
7. Симрок В.В., Еременко М.А. Биохимический скрининг в оценке эффективности противоспаечной терапии при перитонеальных спайках женского таза (ПСЖТ). В сб.: Наука и освіта: Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції. Дніпропетровськ; Одеса — Харків; 2003;5:12–14.

8. Шараев П.Н., Кильдиярова Р.Р., Стрелков Н.С. и др. Соединительная ткань в детском возрасте. 2-е изд. Ижевск: Ижевская государственная медицинская академия; 2009.
9. Туш Е.В., Елисеева Т.И., Халецкая О.В. и др. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования (обзор). Современные технологии в медицине. 2019;11(2):133–149. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20.
10. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина; 1969.
11. Вахарловский В.Г., Никитина Л.И., Бондарчук А.Н. Применение пенициллина при болезни Вильсона — Коновалова. Клиническая медицина. 1980;1:56–64.
12. Трофимова Т.Н., Панасюк А.Ф., Авдеева Ж.И. Применение D-пенициллина для лечения больных ревматоидным артритом и некоторые механизмы его действия. Терапевтический архив. 1990;1:8–16.
13. Вахмистрова Т.И. Применение D-пенициллина и азатиоприна с преднизолоном при туберкулезе мочевых путей. Нефрология и урология. 1982;2:20–22.
14. Крель А.А., Иванова Т.С. Клиническое применение D-пенициллина, осложнения и возможности их предупреждения. Терапевтический архив. 1977;10:138–144.
15. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н., Баранов И.И., ред. Гинекология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. М.: Е-нот; 2020.

References

1. Seregina V.V. Optimization of treatment of patients with acute inflammatory diseases of the uterus and appendages, combined with acute appendicitis: dis. ... cand. med. sci. Kazan; 2008 (in Russ.).
2. Minnullin R.I. Improvement-research of therapeutic and diagnostic tactics for acute surgical diseases of the abdominal and pelvic organs in women of reproductive age: autoref. dis. ... cand. med. sci. SPb.; 2016 (in Russ.).
3. Lutsevich O.E., Akimov V.P., Shirinsky V.G., Bichev A.A. Adhesive disease of the peritoneum: modern view at pathogenesis and treatment. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017;(10):100–108 (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201710100-108.

4. Alekseev A.A., Sulima A.N. Modern concepts of pelvic adhesions' etiology and pathogenesis at reproductive age women. Medical Herald of the South of Russia. 2016;1:4–14 (in Russ.).
5. Attard J.-A.P., Maclean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Can J Surg. 2007;50(4):291–300. PMID: 17897517.
6. Camartsev V.A., Gavrilov V.A., Pushkarev B.S. et al. Peritoneal adhesion: state of issue and modern methods of prevention. Perm Medical Journal. 2019;36(3):72–90 (in Russ.). DOI: 10.17816/pmj36372%90.
7. Simrok V.V., Eremenko M.A. Biochemical screening in evaluating the effectiveness of anti-adhesive therapy for peritoneal adhesions of the female pelvis (PAFP). In collection of: Science and education: Materials of the VI international scientific and practical conference. Dnipro; Odessa — Kharkiv; 2003;5:12–14 (in Ukraine).
8. Sharaev P.N., Kildiyarova R.R., Strelkov N.S. and other Connective tissue in childhood. 2nd ed. Izhevsk: Izhevsk State Medical Academy; 2009 (in Russ.).
9. Tush E.V., Eliseeva T.I., Khaletskaya O.V. et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). Sovremennye tehnologii v medicine. 2019;11(2):133–149 (in Russ.). DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20.
10. Slutsky L.I. Biochemistry of normal and pathologically altered connective tissue. L.: Medicine; 1969 (in Russ.).
11. Vaharlovsky V.G., Nikitina L.I., Bondarchuk A.N. The use of penicillamine in Wilson — Konovalov's disease. Clinical medicine. 1980;1:56–64 (in Russ.).
12. Trofimova T.N., Panasyuk A.F., Avdeeva Zh.I. The use of D-penicillamine for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and some mechanisms of its action. Therapeutic archive. 1990;1:8–16 (in Russ.).
13. Vahmistrova T.I. Application of D-penicillamine and azathioprine with prednisone in tuberculosis of the urinary tract. Nephrology and urology. 1982;2:20–22 (in Russ.).
14. Krel' A.A., Ivanova T.S. Clinical use of D penicillamine, complications and opportunities for their prevention. Therapeutic archive. 1977;10:138–144 (in Russ.).
15. Sukhikh G.T., Serov V.N., Prilepskaya V.N., Baranov I.I., eds. Gynecology. Pharmacotherapy without errors: a guide for physicians. M.: E-noto; 2020 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Симрок Василий Васильевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-2721-715X.

Попова Илона Александровна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»; 340045, Луганская Народная Республика, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, д. 1Г; ORCID iD 0000-0001-6279-7869.

Мельникова Дарья Васильевна — к.м.н., врач-ординатор ООО «МедФормула»; 299001, Россия, г. Севастополь, просп. Генерала Острякова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7252-9427.

Контактная информация: Симрок Василий Васильевич, e-mail: partus7@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.08.2020.

Поступила после рецензирования 04.09.2020.

Принята в печать 29.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Vasily V. Simrok — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2721-715X.

Ilona A. Popova — *assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, St. Luca Lugansk State Medical University; 1G, 50 years of Lugansk Defense quarter, Lugansk, 340045, Lugansk People's Republic; ORCID iD 0000-0001-6279-7869.*

Dar'ya V. Mel'nikova — *Cand. of Sci. (Med.)*, resident, LLC "MedFormula"; 1, General Ostryakov av., Sevastopol, 299001, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7252-9427.

Contact information: Vasily V. Simrok, e-mail: partus7@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 12.08.2020.

Revised 04.09.2020.

Accepted 29.09.2020.