



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна**  
д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия  
**EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,**  
professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бельмер Сергей Викторович**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Берлев Игорь Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Блюсс Олег**, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

**Вальский Дан**, профессор, Университетская клиника Хадасса, Иерусалим, Израиль

**Виссер Джерард Х.А.**, профессор, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

**Геддес Донна**, доцент, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

**Геппе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Казначеева Лариса Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Мальшикина Анна Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «ИВ НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

**Мунблит Даниил**, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

**Павлова Наталия Григорьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

**Паяниди Юлия Геннадьевна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Ди Ренцо Жан Карло**, профессор, Университет Перуджи, Италия

**Роговская Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Александар Стефанович**, профессор, Университет Белграда, Сербия

**Тапильская Наталья Игоревна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

**Унанын Ара Леонидович**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Урманчеева Адилля Феттеховна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Школьников Мария Александровна**, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Эберт Андреас**, профессор, Центр женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

## EDITORIAL BOARD

**Sergey V. Belmer**, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Igor V. Berlev**, professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

**Oleg B. Blyuss**, statistician, Queen Mary University of London, UK

**Dan V. Valsky**, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

**Gerard H.A. Visser**, professor, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

**Donna M. Geddes**, associate professor, University of Western Australia, Perth, Australia

**Natal'ya A. Geppe**, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Larisa F. Kaznacheeva**, professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Anna I. Malyshkina**, professor, Ministry of Health of Russian Federation, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

**Daniel B. Munblit**, honorary lecturer, Imperial College London, UK

**Natalia G. Pavlova**, professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

**Julia G. Pajanidi**, "N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation

**Gian Carlo Di Renzo**, professor, Universita degli Studi di Perugia, Italy

**Svetlana I. Rogovskaya**, professor, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

**Aleksandar Stefanovic**, professor, University of Belgrade, Serbia

**Natalia I. Tapil'skaya**, professor, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

**Ara L. Unanyan**, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Adilia F. Urmanceeva**, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

**Maria A. Shkolnikova**, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Andreas D. Ebert**, professor, Practice for Women's health, Gynecology, and Obstetrics in Berlin, Germany

# Содержание

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

### ПЕРЕДОВАЯ

<b>Эндометриоз. Обзор клинического протокола под разным углом зрения (дискуссия)</b> <i>Ю.Э. Доброхотова, Э.А. Маркова, С.А. Хлынова, М.Р. Нариманова</i>	89
--	----

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>Акушерские осложнения в III триместре беременности у пациенток с бронхиальной астмой</b> <i>А.А. Пащенко, Ю.Э. Доброхотова, Д.С. Фомина</i>	98
<b>Внутриутробная хирургическая коррекция урином у плодов: анализ исходов</b> <i>Н.В. Косовцова, Н.А. Федорова, Я.Ю. Поспелова</i>	104
<b>Перименопаузальные расстройства у женщин после COVID-19</b> <i>С.У. Иргашева, Н.С. Надирханова, Н.О. Азамкулова</i>	110
<b>Возможности коррекции гормонального статуса, репродуктивной функции и нейровегетативных расстройств у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников</b> <i>А.В. Хардииков, О.А. Нетяга</i>	116
<b>Особенности применения витамина D в комплексе с менопаузальной гормональной терапией у женщин</b> <i>Д.К. Мурадова, А.Э. Эседова, Ф.С. Мамедов, Т.С. Магомедова</i>	123
<b>Оценка эффективности применения активированной глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки с учетом уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов</b> <i>Ж.А. Мандрыкина, Ю.Э. Доброхотова, Д.М. Ибрагимова, М.Д. Казиева, М.С. Филимонова, Н.Л. Шимановский, А.Р. Ахметгалиев</i>	127

### ОБЗОРЫ

<b>Вторичные мессенджеры инсулина при синдроме поликистозных яичников и методы его патогенетической коррекции</b> <i>И.А. Иванов, Г.И. Табеева, А.А. Сметник</i>	135
<b>Противоспаечные барьеры в оперативной гинекологии</b> <i>О.В. Гудзь, А.Н. Сулима, И.С. Глазков, Э.С. Румянцева, О.П. Миклин, П.А. Ермачкова</i>	144

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

<b>Сравнительный анализ мониторинга биомаркеров воспаления у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек</b> <i>Д.В. Кондратюк, А.Н. Сулима, Т.Ю. Бабич</i>	150
<b>Эффективность комбинированной терапии комплексом противомикробных пептидов и цитокинов и природным антикоагулянтом прямого действия у пациенток с эндометриальным бесплодием: первые результаты сравнительного исследования</b> <i>Т.М. Мотовилова, В.Ю. Симакова, Т.С. Качалина, Л.В. Боровкова, И.В. Пономарева, И.В. Мартыанцева, И.А. Круглова, В.Ф. Лазукин, М.Д. Богомолова, Д.А. Казаринова</i>	155

## ПЕДИАТРИЯ

(главный редактор раздела — профессор А.Л. Заплатников)

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>Влияние противовирусной терапии на течение острых респираторных вирусных инфекций у детей в современных условиях</b> <i>Т.А. Руженцова, А.А. Гарбузов, Н.А. Мешкова, Р.В. Попова, О.И. Слюсар</i>	163
<b>Анализ состояния микрососудистого русла и планирование реабилитационных мероприятий у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции</b> <i>И.Г. Михеева, О.Б. Курасова, М.Ю. Милехина, А.Б. Моисеев, Н.И. Кузнецова, И.И. Калиновская, Н.А. Зимина, Т.Г. Верещагина</i>	171
<b>Эффективность регидратирующей терапии при вирусных гастроэнтеритах у детей</b> <i>М.К. Бехтерева, А.М. Комарова</i>	177

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

<b>Дефицит VII фактора свертывания крови (гипопротромбинемия): клиническое наблюдение</b> <i>А.В. Дмитриев, Н.В. Федина, М.С. Юдакова, С.Н. Дронова, К.О. Слабачков, А.Л. Заплатников</i>	184
--	-----

# PMЖ. Мать и дитя

Т. 7, № 2, 2024

## Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

## Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

## главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

## шеф-редактор

О.Ю. Агапова

## медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

## редактор-корректор

В.Н. Калинина

## коммерческий директор

О.В. Филатова

## отдел рекламы

М.М. Андрианова

## дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

## отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

## техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 348055

Распространяется по подписке (индекс 57974)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

**Правила оформления статей**, представляемых  
к публикации в «PMЖ. Мать и дитя», указаны на сайте  
<https://wchjournal.com>

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons  
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

**Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК**

Импакт-фактор РИНЦ 2022 – 1,126

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

31.05.2024



# Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 7, N 2, 2024

## Founder

LLC «Russian Medical Journal»

## Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

## Editor-in-chief

Yulia E. Dobrokhotova

## Executive Editor

Olga Yu. Agapova

## Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

## Proof-reader

Vita N. Kalinina

## Commercial director

Olga V. Filatova

## Publicity department

Maya M. Andrianova

## Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

## Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

## Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str., Moscow,  
107023, Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 348055

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate  
PI No. FS77-72777

issued by the Federal Service for Supervision  
of Communications, Information Technology and  
Mass Media (Roskomnadzor) on May 17, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law No. 436-FZ  
«On Protection of Children from Information Harmful to Their Health  
and Development» do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned  
and are the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does not always coincide  
with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons  
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

**The Journal is indexed in Scopus**

Open price

▲ – for publicity

**Date of issue:**

May 31, 2024

---

---

# Contents

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

### EDITORIAL

- Endometriosis. Clinical protocol review from different angles (discussion)**  
*Yu.E. Dobrokhotova, E.A. Markova, S.A. Khlynova, M.R. Narimanova* ..... 89

### ORIGINAL RESEARCH

- Obstetric complications in the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy in women with asthma**  
*A.A. Pashchenko, Yu.E. Dobrokhotova, D.S. Fomina* ..... 98
- Intrauterine fetal surgery of urinomas: outcome analysis**  
*N.V. Kosovtsova, N.A. Fedorova, Ya.Yu. Pospelova* ..... 104
- Perimenopausal disorders in women after COVID-19**  
*S.U. Irgasheva, N.S. Nadirkhanova, N.O. Azamkulova* ..... 110
- Correction of hormonal status, reproductive function and neurovegetative disorders in female patients with primary ovarian insufficiency**  
*A.V. Khardikov, O.A. Netyaga* ..... 116
- Vitamin D in combination with menopausal hormonal therapy in women**  
*D.K. Muradova, A.E. Esedova, F.S. Mamedov, T.S. Magomedova* ..... 123
- Assessment of the activated glycyrrhizic acid efficacy in female patients with HPV-associated cervical lesions with respect to the level of sex steroid and gonadotropin-releasing hormones**  
*Zh.A. Mandrykina, Yu.E. Dobrokhotova, D.M. Ibragimova, M.D. Kazieva, M.S. Filimonova, N.L. Shimanovsky, A.R. Akhmetgaliev* ..... 127

### REVIEW ARTICLES

- Secondary messengers of insulin in polycystic ovary syndrome and its pathogenically-oriented treatment**  
*I.A. Ivanov, G.I. Tabeeva, A.A. Smetnik* ..... 135
- Anti-adhesion barriers in operative gynecology**  
*O.V. Gud'z', A.N. Sulima, I.S. Glazkov, Z.S. Rummyantseva, O.P. Miklin, P.A. Ermachkova* ..... 144

### CLINICAL PRACTICE

- Comparative analysis of the monitoring of inflammatory biomarkers in pregnant women with prelabour rupture of membranes**  
*D.V. Kondratyuk, A.N. Sulima, T.Yu. Babich* ..... 150
- The effectiveness of combination therapy with a complex of antimicrobial peptides and cytokines and a natural direct-acting anticoagulant in patients with endometrial infertility: first results of a comparative study**  
*T.M. Motovilova, V.Yu. Simakova, T.S. Kachalina, L.V. Borovkova, I.V. Ponomareva, I.V. Martiantseva, I.A. Kruglova, V.F. Lazukin, M.D. Bogomolova, D.A. Kazarinova* ..... 155

## PEDIATRICS

(Chief Editor of the Issue — professor Andrey L. Zaplatnikov)

### ORIGINAL RESEARCH

- Effect of antiviral therapy on the course of acute respiratory viral infections in children in contemporary conditions**  
*T.A. Ruzhentsova, A.A. Garbuzov, N.A. Meshkova, R.V. Popova, O.I. Slyusar* ..... 163
- Study of microcirculation and the scheduling of rehabilitation measures in children who have recovered from coronavirus disease 2019**  
*I.G. Mikheeva, O.B. Kurasova, M.Yu. Milekhina, A.B. Moiseev, N.I. Kuznetsova, I.I. Kalinovskaya, N.A. Zimina, T.G. Vereshchagina* ..... 171
- Rehydration therapy efficacy of viral gastroenteritis in children**  
*M.K. Bekhtereva, A.M. Komarova* ..... 177

### CLINICAL PRACTICE

- Deficiency of factor VII (hypoproconvertinemia): case report**  
*A.V. Dmitriev, N.V. Fedina, M.S. Yudakova, S.N. Dronova, K.O. Slabachkov, A.L. Zaplatnikov* ..... 184

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-1

## Эндометриоз. Обзор клинического протокола под разным углом зрения (дискуссия)

Ю.Э. Доброхотова, Э.А. Маркова, С.А. Хлынова, М.Р. Нариманова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

Эндометриоз — это распространенное заболевание, для которого характерно появление за пределами полости матки ткани, сходной по своей морфологии и функциям с эндометрием. В обзоре представлены историческая справка, обзор теорий патогенеза эндометриоза, описание клинической картины, вопросы диагностики и обсуждение клинических рекомендаций Минздрава России по ведению пациенток с эндометриозом, действующих в настоящее время. Этиология и патогенез этого заболевания на сегодняшний день не полностью выяснены, вопросы развития этой патологии все еще являются предметом дискуссий. Эндометриоз имеет значимые неблагоприятные последствия для здоровья, негативно влияет на качество жизни пациенток. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие вносит свой вклад в снижение рождаемости, оказывая неблагоприятное воздействие на экономику страны. Клиническим дебютом заболевания могут быть нарушение менструального цикла, аномальные маточные кровотечения, бесплодие, развитие синдрома хронической тазовой боли, проявляющейся диспареунией, дисхезией, дисменореей. Прогресс медицины в данной области связан с персонализированным подходом к ведению пациенток. На первый план выступают улучшение качества жизни женщины, терапия и преодоление бесплодия, снижение частоты рецидивов и минимизация хирургических вмешательств. Грамотно подобранная персональная терапия приводит к снижению частоты клинической реализации эндометриоза, что благоприятно сказывается на личных, социальных, демографических и экономических показателях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндометриоз, эндометрий, патогенез эндометриоза, эндометриозная болезнь, лечение эндометриоза, клинические рекомендации, эндометриоз-ассоциированное бесплодие.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А., Хлынова С.А., Нариманова М.Р. Эндометриоз. Обзор клинического протокола под разным углом зрения (дискуссия). РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):89–97. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-1.

## Endometriosis. Clinical protocol review from different angles (discussion)

Yu.E. Dobrokhotova, E.A. Markova, S.A. Khlynova, M.R. Narimanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Endometriosis is a common disease characterized by the tissue similar in morphology and function to the endometrium outside the uterine cavity. The review presents a historical background, an overview of the theories concerning the endometriosis pathogenesis, a description of the clinical picture, diagnostic issues and a discussion concerning the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation on the patient management with endometriosis, which are currently in force. To date, the etiology and pathogenesis of this disease have not been fully clarified, and the development of this pathology is still debated. Endometriosis has significant adverse health outcomes and negatively affects the life quality of patients. Endometriosis-associated infertility contributes to a decrease in fertility, having an adverse impact on the country's economy. The disease clinical debut may be a menstrual disorder, abnormal uterine bleeding, infertility, the development of chronic pelvic pain syndrome, manifested by dyspareunia, dyschezia, dysmenorrhea. The progress of medicine in this area is associated with an individual patient management, where an improvement a woman's life quality, therapy and overcoming infertility, reducing the frequency of relapses and minimizing surgical interventions are highlighted. Properly selected individual therapy leads to a decrease in the incidence of endometriosis clinical manifestation, which has a beneficial effect on personal, social, demographic and economic indicators.

**KEYWORDS:** endometriosis, endometrium, endometrial pathogenesis, endometrial disease, endometriosis treatment, clinical recommendations, endometriosis-associated infertility.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A., Khlynova S.A., Narimanova M.R. Endometriosis. Clinical protocol review from different angles (discussion). Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(2):89–97 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-1.

### ВВЕДЕНИЕ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

«Удушье матки по причине жажды материнства» — это цитата из древнеегипетского папируса, датированного 1855 годом до н. э., первое упоминание об эндометриозе — новой загадочной и неизвестной женской болезни [1]. Прошли тысячелетия с тех пор, когда были представлены клинические наблюдения, демонстрирующие совокупность

симптомов, характерных для патологического процесса, который в медицине XXI века мы называем эндометриозом [2, 3]. В IV–V веках до н. э. Гиппократ, наблюдая за бесплодием неясного генеза у замужних женщин, дал описание симптомов эндометриоза, которое вошло в Корпус Гиппократа (*The Hippocratic Corpus*) [4]. Его теория заключалась в том, что, если женщина не выполняет свою репродук-

тивную роль, то органы малого таза, матка теряют свои изначальные функции, возникает сбой в их физиологии и отсюда берут свое начало различные болезни. Концепция его теории состояла в том, что эндометриоз не только причина бесплодия, но и следствие отсутствия беременностей, что само по себе дает старт развитию эндометриоза.

Про «истерию матки» писал в своих трактатах византийский врач Аэций Амидийский в VI веке [1]. Он описывал это патологическое состояние матки как ее болезненные сокращения во время менструации. Хорошо известно, что альгодисменорея часто связана с наличием эндометриоза.

На протяжении веков «истерия матки» считали мистическим расстройством, но изучение этого патологического состояния под разным углом зрения, с учетом широкого спектра критериев, позволило выдвинуть неопровержимые доказательства того, что в большей части клинических наблюдений причиной болезни был эндометриоз. Таким образом, стало понятно, что ранее существовавшие теории были заблуждениями, которые приводили к массовым диагностическим ошибкам.

К концу XVII века врачи перестали связывать страдания женщин с их психическим состоянием. Свое внимание врачи переключили на изучение анатомических изменений при патологии матки. D. Shron в 1690 г. изложил в своей диссертационной работе *Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri* клиническую картину заболевания [1, 5], схожую с современными представлениями об эндометриозе. Впервые он указал на признаки пораженных органов, смог дать характеристику тканям матки и достаточно точно описал ее анатомию. Свои открытия D. Shron сделал до изобретения микроскопа (с помощью приборов — предшественников микроскопов), что стало особенно ценным. В своей научной работе он описал заполненные гемолизированной кровью образования в малом тазу, за пределами матки, и указал, что застойная менструальная кровь является причиной поражения матки, придатков и тазовой брюшины. Им также упоминается наследственная предрасположенность к выявленным изменениям.

С 1826 г. начинается век микроскопии после внедрения Джозефом Джексоном Листером микроскопа. В XIX веке Рудольф Вирхов описал патологические изменения, похожие на менструальные гематоциты, и назвал их кистозной аденомиомой — мягкой миксоматозной или мягкой апоматозной кистой.

Карл фон Рокитанский (Karl von Rokitansky) в 1860 г. стал первым, кто описал микроскопические изменения при эндометриозе: наличие желез эндометрия и стромы в патологических образованиях женских репродуктивных органов [6–9].

Исследования Томаса Каллена (Thomas Cullen), гинеколога из Канады, который занимался эндометриозом, стали фундаментальными. Впервые он выделил заболевание и применил термин «аденомиома» (adenomyoma) [10–12]. Но революционный прорыв в 1927 г. совершил доктор Джон Семпсон (John Sampson) в своей работе по теории развития эндометриоза, и с этого времени термин «эндометриоз» (endometriosis) — «болезнь внутри матки» — устойчиво закрепился в медицине и используется до настоящего времени для описания данной патологии [13].

На фоне исторических фактов об изучении эндометриоза и выделения этой патологии в отдельную нозологию особого внимания, по нашему мнению, заслуживает на-

учный труд профессора Камрана Нежата (Camran Nezhat) из Калифорнии, опубликованный в 2011 г. [14]. Его фундаментальная работа «Эндометриоз: древняя болезнь, древнее лечение» базируется на архивных исторических данных. Целями данного исследования были оценка исторических данных об эндометриозе, тазовых болях (клинические и анатомические признаки болезни) и сопоставление их с современными концепциями эндометриоза.

Таким образом, история эндометриоза как отдельной нозологии, поражающей преимущественно женщин репродуктивного возраста, насчитывает около ста лет. Тем не менее в настоящее время эндометриоз остается одной из наименее изученных болезней, и обычно его характеризуют как многофакторное заболевание, болезнь гипотез и теорий.

## ТЕОРИИ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИОЗА

Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных этиологии и патогенезу эндометриоза, вопрос доминирующих причин и преобладающих теорий остается открытым для дискуссий в медицинском сообществе среди специалистов репродуктивной медицины. На данный момент этиология эндометриоза все еще плохо изучена, в современных научных источниках содержится противоречивая информация, а к известным теориям патогенеза эндометриоза (ретроградная, имплантационная, метапластическая, иммунологическая, генетическая) добавляются новые.

### ТЕОРИЯ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

При эндометриозе гистологически всегда определяется воспалительный процесс, что предполагает вовлечение иммунной системы. Существует мнение, что дефектный ответ иммунной системы способствует повреждению преимущественно тазовой брюшины и образованию эндометриоидных гетеротопий. Как предположили V.H. Eisenberg et al. [15], лизис эндометриоидных очагов в брюшине нарушается. Иммунную реакцию при эндометриозе можно охарактеризовать как активацию поликлональных В-лимфоцитов, нарушение функций Т- и В-лимфоцитов, повреждение тканей и вовлечение в процесс нескольких органов и систем. Совокупность данных процессов наблюдается при любом аутоиммунном заболевании [16]. С эндометриозом зачастую связаны аутоиммунные состояния — аллергические реакции, гипотиреозидизм, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и фибромиалгии [17]. Однако при наличии в организме аутоиммунных состояний нельзя с уверенностью сказать, являются ли они провоцирующими факторами для развития эндометриоза или следствием его наличия. Аутоиммунная теория эндометриоза [18] основывается на наличии циркулирующих антител к яичниковым и эндометриальным антигенам, которые, возможно, участвуют в патогенезе этого заболевания, а также могут играть свою роль в случаях репродуктивных потерь. Аутоиммунные патогенетические механизмы нуждаются в оценке и изучении.

### ИНДУКЦИОННАЯ ТЕОРИЯ

Индукционная теория включает в себя 2 известные концепции: имплантационную и концепцию целомической метаплазии. Еще одна точка зрения, основанная на имплан-

тационной теории и теории целомической метаплазии, предполагает, что существуют субстанции, образующиеся в результате дегенеративных процессов в эндометрии при его десквамации. Данный процесс способствует образованию эндометриоидных очагов [19]. С течением времени процесс эндометриоза прогрессирует от малых форм до формирования тяжелых опухолевидных инфильтратов.

Постепенное развитие эндометриоза можно объяснить наличием клеточных модификаций в связи с эпигенетическими и генетическими изменениями, которые освещены в теории эндометриоидной болезни [20].

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ (ГЕНЕТИЧЕСКАЯ) КОНЦЕПЦИЯ

P.R. Koninckx et al. [21] установили, что эндометриоидные кисты яичников являются моноклональными по своему происхождению и что в некоторых эндометриоидных клетках, способных к инвазивному росту в условиях *in vitro*, не наблюдалась экспрессия эпителиального кадгерина, что свойственно для патофизиологии опухолевого процесса [22]. N. Rahmioglu et al. [23] изучали вопросы наследственной предрасположенности к эндометриозу. Молекулярно-генетические методы показали наличие генетических мутаций и повреждения ДНК последовательностей в гистологических препаратах эндометриоидных очагов. Обнаруженные дефекты генов находились в локусах, отвечающих за функции клеток: пролиферацию и апоптоз — работу клеточного цикла, регуляцию транскрипции и клеточную адгезию [24]. В пользу этой теории можно сказать, что эндометриоз ассоциирован с генетическими мутациями [25]: разнообразные гены взаимодействуют друг с другом под действием факторов внешней среды, что и способствует вариативности клинических проявлений эндометриоза у каждой конкретной пациентки.

### ТЕОРИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

J. Yang et al. [26] предположили, что эндометриоидные гетеротопии имеют свойство быстро регенерировать и по характеру эндометриоидные клетки схожи со стволовыми. P.G. Figueira [27] показал, что эндометриоз ассоциирован со стволовыми клетками: редкую популяцию клеток с колонизационными свойствами он обнаружил в пластах эндометрия и стромальных клетках, которые сравнимы с мезенхимальными стволовыми клетками по мультилинейному потенциалу дифференцировки [28]. Ряд других исследователей эти предположения подтвердили [29–32]. Описана морфология мезенхимальных стволовых клеток, начало которым, возможно, дали клетки менструальной крови, и по своим свойствам эти клетки схожи с мезенхимальными стволовыми, которые были получены из костного мозга, печени, селезенки в эксперименте. Такие данные способствовали появлению идеи о мультипотентности мезенхимальных стволовых клеток, исходящих из менструальной крови. Так, теория стволовых клеток предполагает, что менструальная кровь, идущая ретроградным путем в полость малого таза, может содержать мультипотентные клетки, дающие начало эндометриоидным гетеротопиям при определенных условиях.

### ТЕОРИЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ИММУННОГО ОКРУЖЕНИЯ

Прогрессированию эндометриоза, безусловно, способствуют иммунные факторы перитонеальной жидкости и брюшины, это объясняется изменениями в работе клеток иммунной системы, наличием местного воспалительного

процесса в полости малого таза, остановкой процесса реабсорбции ретроградной менструальной крови по ряду причин [33–35]. Блокировка апоптоза эндометриоидных клеток, расположенных по брюшине и на органах малого таза при наружном эндометриозе, происходит вследствие нарушения иммунного ответа [36]. Большое разнообразие иммунных факторов в перитонеальной жидкости, существование которых доказано [37], влияет на рост и дифференцировку эктопического эндометрия посредством изменения экспрессии генов (эпигенетические изменения микро-РНК, метилирование ДНК и др.) [38, 39].

### ТЕОРИЯ О ВЛИЯНИИ МИКРО-РНК И ЭКЗОСОМ

Срез данных литературы, накопленных за последние годы, показал интерес к изучению роли микро-РНК в развитии эндометриоза. Опубликованы результаты экспериментальных исследований патогенетических механизмов развития эндометриоза с участием микро-РНК на посттранскрипционном уровне [40]. E.M. Teague et al. [41] выделили 22 разновидности микро-РНК, которые образуются в клетках в эндометриоидных очагах при прогрессировании эндометриоза. Оценивая микро-РНК клеток гетеротопий брюшины, связанных с эндометриозом, исследователи выявили специфические микро-РНК в эндометриоидных эпителиальных клетках и в плазме крови женщин, у которых был диагностирован эндометриоз. При этом в периферических тканях, не пораженных эндометриозом, такие микро-РНК не были обнаружены [42, 43]. То есть значимость микро-РНК в этиологии эндометриоза высока. Ряд исследователей считают оценку микро-РНК перспективным компонентом в диагностическом алгоритме эндометриоза [44].

После публикации данных о клетках, выделяющих в межклеточное пространство экстрацеллюлярные везикулы (экзосомы), исследователи начали изучать их роль в модуляции иммунного ответа при эндометриозе. Экзосомы способствуют межклеточным коммуникациям, они содержат микро-РНК, активно участвуют в модуляции иммунного ответа [45, 46]. R.J. Lobb et al. [47] изучали экзосомы, выделяемые клетками из эндометриоидных гетеротопий, и показали, что каскад иммунологических реакций способствует образованию локальных зон на брюшине, куда легко прикрепляются клетки ретроградной менструальной крови. В данном механизме экзосомы модулируют клетки и ткани посредством межклеточной коммуникации: снижают активность иммунных реакций, способствуют прогрессированию пролиферации клеток, их инвазии с развитием ангиогенеза в будущих эндометриоидных очагах [48, 49]. Из этого следует, что ретроградный эндометрий стремится к таким зонам и именно в них образуются малые формы эндометриоза с дальнейшей прогрессией [50].

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИОЗА

Таким образом, в научном сообществе на сегодняшний день продолжается обсуждение теорий патогенеза эндометриоза. Перспективным является дальнейшее углубленное изучение молекулярных и клеточных механизмов заболевания с учетом генетической предрасположенности, ассоциированной с мультипотентными клетками.

Клиницисты, занимающиеся лечением пациенток с эндометриозом, пристально следят за прогрессом научных изысканий в этой области. Практикующие специалисты за-



интересованы в появлении новых лекарственных средств, разработанных с учетом изученных патогенетических механизмов, которые позволят добиться значительного регресса эндометриоза и, возможно, полного выздоровления пациенток.

На текущий момент практикующие специалисты в Российской Федерации применяют клинические рекомендации (КР), основанные на последних научных данных и регламентирующие методы терапии с учетом высокой степени доказательности их эффективности, полученной в клинических исследованиях.

## Эндометриоз: КР Минздрава России (2020)

В опубликованных и действующих КР<sup>1</sup> под эндометриозом подразумевается патологический процесс, при котором вне полости матки определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [51–53]. Этиология, патогенетические аспекты и эпидемиология заболевания обозначены в клиническом протоколе и в дополнительных комментариях не нуждаются. Специалистам, работающим в системе обязательного медицинского страхования, четко нужно знать коды заболевания по Международной классификации болезней, что важно для работы врачей страховых компаний и проведения оплаты услуг по страховым случаям по максимально выгодным для государственных учреждений здравоохранения ценам. Вопросы классификации эндометриоза четко обозначены в протоколе. Описаны локализации наружного и внутреннего (аденомиоз) эндометриоза и подробно обозначено стадирование патологического процесса, что важно для планирования терапии, объема хирургического вмешательства и оценки эффективности проводимых методов лечения.

Клиническая картина эндометриоза представлена кратко с учетом наиболее часто встречающихся клинических проявлений заболевания. Предполагая наличие эндометриоза, практикующие специалисты всегда должны обращать внимание на хроническую тазовую боль, дисменорею, диспареунию, дисхезию [54, 55], бесплодие [56], нарушения менструального цикла [57], аномальные маточные кровотечения [58], а также наличие опухолевидных образований (эндометриоидные кисты) в малом тазу [59]. Все перечисленные клинические проявления могут быть ассоциированы с развитием эндометриоза. Также при наличии гастроинтестинальных симптомов и симптомов, указывающих на патологию мочевого пузыря (боль при мочеиспускании, появление крови в моче), необходимо подумать об эндометриозе.

Симптомы эндометриоза и факторы риска — те самые «красные флаги», на которые необходимо обращать внимание при подозрении на эндометриоз, назовем их<sup>1</sup>:

- ♦ обильные менструальные кровотечения, посткоитальные кровотечения;
- ♦ дисменорея и/или диспареуния, симптомы которых не исчезают или слабо купируются при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- ♦ дисменорея и/или диспареуния, которые могут стать причиной нетрудоспособности;

- ♦ неоднократные обращения в неотложном порядке по поводу дисменореи;
- ♦ наличие эндометриоза у матери или сестры пациентки;
- ♦ субфертильность при регулярной овуляции, проходимости фаллопиевых труб и нормальной спермограмме у партнера;
- ♦ диарея, запор, тошнота, боли при дефекации, спазмы в кишечнике, вздутие живота и раннее насыщение;
- ♦ предменструальные и постменструальные скудные кровянистые выделения в виде мази в течение двух дней и более;
- ♦ аллергия на цветение трав, аллергический ринит и повышенная чувствительность к пищевым продуктам. У пациенток с эндометриозом аллергические заболевания в анамнезе встречались чаще по сравнению с женщинами без эндометриоза (отношение шансов составляло 4,28, 95% доверительный интервал (ДИ) от 2,93 до 6,27) [60];
- ♦ депрессия, тревожность, синдром хронической усталости, поскольку при данных состояниях у женщин эндометриоз встречается существенно чаще [61–63]<sup>1</sup>;
- ♦ мигрень. Установлено, что частота мигрени среди больных эндометриозом в перименструальном периоде составляла 38,3% (95% ДИ от 30,1 до 47,2%), в то время как у здоровых женщин — 15% (95% ДИ от 10 до 21,4%,  $p < 0,001$ ) [62, 64, 65];
- ♦ частые императивные мочеиспускания с болью или без нее, поскольку показано, что пациентки с эндометриозом значительно чаще страдают интерстициальным циститом [66]<sup>1</sup>.

Разобравшись с разнообразием клинических проявлений, обратимся к диагностике эндометриоза, описанной в клинических рекомендациях. Изучив подробно жалобы и анамнез, переходим к физикальному обследованию (визуальный осмотр наружных половых органов, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное и ректовагинальное исследование), которое проводится всем пациенткам независимо от последующей врачебной тактики.

Признаки эндометриоза, выявляющиеся при бимануальном исследовании [67]:

- ♦ латеральное смещение шейки матки;
- ♦ фиксированная и резко смещенная матка;
- ♦ объемные образования придатков;
- ♦ наличие узлов в маточно-крестцовой области, утолщение, напряжение и/или образования в крестцово-маточной связке;
- ♦ укорочение и напряжение сводов влагалища;
- ♦ выраженный стеноз шейки матки;
- ♦ наличие мелкобугристого образования в ректовагинальной области;
- ♦ болезненность и ограничение подвижности слизистой кишечника (при ректовагинальном исследовании).

Важно помнить, что специфических лабораторных маркеров эндометриоза нет [68]. Оценка уровней маркеров эпителиальных опухолей (СА-125, СА-19,9, РЭА, НЕ-4) не рекомендована для рутинной диагностики [69, 70]. Повышение уровня СА-125 возможно на фоне течения эндометриоза [71], однако значения, не выходящие за рамки референтных (менее 35 МЕ/мл) [72], также не показатель для того, чтобы снять диагноз при явных клинических проявлениях эндометриоза.

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации. Эндометриоз. Клинические рекомендации. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/259_1) (дата обращения: 01.02.2024).

«Золотым стандартом» первичной инструментальной диагностики эндометриоза является ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ) трансвагинальным доступом [73–75]. Трансабдоминальный и/или трансректальный доступы применяются также для диагностики глубоких инфильтративных форм эндометриоза с вовлечением петель кишечника, развитием ректосигмоидного эндометриоза и поражением ректовагинальной перегородки, мочевого пузыря, мочеточников.

Выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОМТ для рутинной диагностики эндометриоза неприемлемо [72]. МРТ показана при подозрении на глубокий инфильтративный эндометриоз с вовлечением кишечника, мочевого пузыря или мочеточников [76–78], а также при наличии аденомиоза с целью выбора оптимальной хирургической тактики для определения доступа и объема оперативного лечения [79].

При отсутствии патологии по данным УЗИ или МРТ ОМТ показано проведение диагностической лапароскопии [80] с целью диагностического поиска при наличии клинических проявлений эндометриоза, верификации диагноза, оценки степени распространения, установки клинической формы заболевания, выявления инфильтративного эндометриоза.

С. Tomassetti et al. [82] рекомендуют у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием проводить интраоперационную оценку индекса фертильности с учетом данных анамнеза и хирургического вмешательства (Endometriosis Fertility Index).

Ряду пациенток рекомендовано проведение гистероскопии с целью исключения внутриматочной патологии, а также при аномальных маточных кровотечениях, бесплодии неясного генеза [72, 80, 81], для исключения синехий в полости матки и возможных пороков развития матки.

Выполнение гистологического исследования операционного материала обязательно к выполнению с целью верификации диагноза [72]. Важно помнить, что отсутствие данных за патологический процесс в гистологических препаратах не исключает наличия заболевания [14, 80].

Всем пациенткам с подозрением на эндометриоз и наличием синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) необходимо проводить оценку боли с использованием визуальной аналоговой шкалы, нумерологической оценочной шкалы, Рейтинговой шкалы оценки боли по изображению лица (шкала Вонга — Бейкера) [68, 83].

### Тактика ведения пациенток с эндометриозом

В настоящее время эксперты говорят о персонализированном подходе к лечению эндометриоза, который направлен на повышение качества жизни женщин в целом, борьбу

с СХТБ, терапию бесплодия, минимизацию хирургических вмешательств [51, 56, 69, 70, 72, 80, 84].

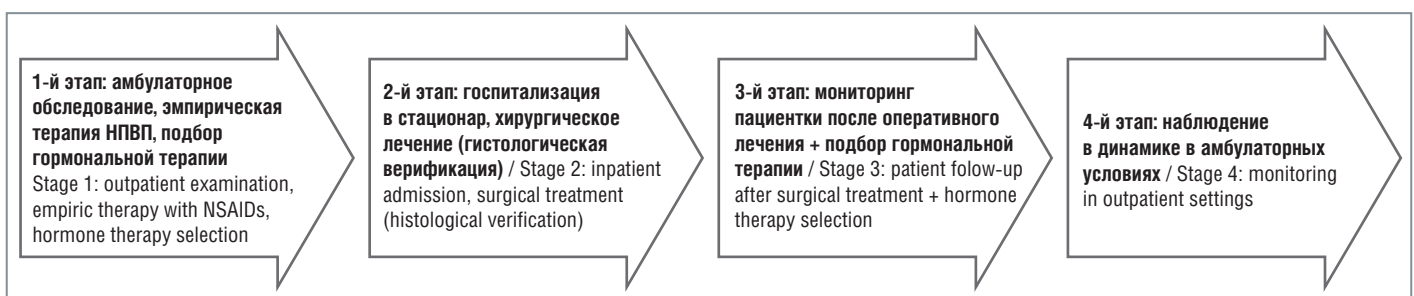
Лечение эндометриоза включает медикаментозные и хирургические методы. Пациентки с клиническими проявлениями эндометриоза чаще обращаются к гинекологам амбулаторно. На первом этапе эмпирически назначаются НПВП курсом не более 3 мес. [85, 86]. Далее проводится первичная диагностика и подбор гормонального лечения либо планируется хирургическое вмешательство с последующей гормональной терапией [84, 87, 88]. Тактика по ведению пациентки с эндометриозом представлена на рисунке.

Врачу на амбулаторном приеме важно донести до пациентки информацию о ее состоянии, возможном диагнозе, если эндометриоз не верифицирован. В случае установления диагноза такая беседа необходима для повышения эффективности терапии и снижения риска рецидива заболевания. В разговоре с пациенткой при подозрении/наличии диагноза «эндометриоз» врачу следует:

- ♦ объяснить, что такое эндометриоз. Донести информацию о том, что заболевание хроническое, протекает до менопаузы и требует постоянной гормональной терапии с перерывами в случае планирования беременности и лактации;
- ♦ информировать о том, что хирургическое лечение возможно по показаниям (неэффективность гормональной терапии, осложнения заболевания);
- ♦ отметить, что операция по поводу эндометриоза не ставит точку в заболевании. Важно динамическое наблюдение в послеоперационном периоде на фоне постоянного приема гормональной терапии;
- ♦ обсудить материальный аспект гормональной терапии, совместно с пациенткой выбрать конкретный препарат для лечения и обсудить возможные побочные эффекты лечения.

### Возможности гормональной терапии эндометриоза

Спектр гормональных препаратов для терапии эндометриоза широк. На данный момент с целью лечения эндометриоза и СХТБ могут быть назначены: гестагены, КОК, агонисты или антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (Гн-Рг) (антагонисты не зарегистрированы в РФ) [51, 80]. Данный спектр препаратов в 2022 г. был рекомендован рабочей группой Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) по эндометриозу. Применение даназола в настоящее время ограничено из-за значимой частоты побочных эффектов [80]. При недостаточной эффективности гормональной терапии возможно применение ингибиторов ароматазы в ком-



**Рисунок.** Тактика амбулаторного ведения пациентки с эндометриозом

**Figure.** Outpatient management of a female patient with endometriosis

плексе с пероральными контрацептивами, гестагенами, агонистами Гн-Рг [51, 80]. Отечественные исследователи не согласны с назначением КОК, учитывая, что большие дозы эстрогенов, которые они содержат, могут потенцировать обратный эффект — развитие эндометриоза [51, 87]. В отношении гестагенов (дидрогестерон, диенгест, нор-этистерон) в качестве первой линии терапии эндометриоза и СХТБ позиции наших экспертов и экспертов ESHRE схожи [51, 80]. Монотерапия прогестагенами проводится в непрерывном режиме или в циклическом, если пациентка находится на этапе прегравидарной подготовки [88, 89]. Рекомендации по приему КОК с профилактической целью и агонистов Гн-Рг в случаях инфильтративных форм эндометриоза также опубликованы в литературе [51, 72, 90–94]. Важно упомянуть, что назначение агонистов курсом более 6 мес. требует назначения add-back-терапии при возможных симптомах гипозестрогении.

Использование левоноргестрела в форме внутриматочной терапевтической системы у пациенток с эндометриозом и аномальными маточными кровотечениями, не планирующих беременность, также регламентировано клиническим протоколом [51, 95].

Важно отметить, что медикаментозная терапия эндометриоза должна строиться на принципах персонализации [96] и совместного принятия решений (shared decision making); назначая лечение, врач обязательно должен обсуждать все моменты совместно с пациенткой, что безусловно повысит комплаентность и результативность лечения.

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

Рано или поздно у пациенток репродуктивного возраста с жалобами на тазовую боль, дисменорею и диспареунию, с диагностированным бесплодием встает вопрос о хирургическом лечении. Решение о выходе на оперативное лечение должно быть взвешенным и обоснованным. Экспертами рекомендовано применение лапароскопического доступа с гистологической верификацией [69, 70–72, 80, 84, 88, 97] при недостаточном эффекте гормональной терапии или его отсутствии (срок оценки эффективности составляет 3 мес.), а также на этапе планирования беременности в случае бесплодия.

Наружный эндометриоз с формированием эндометриозидных кист необходимо оперировать эндоскопически с проведением бережной и щадящей энуклеации капсулы кисты, цель которой — максимальное сохранение овариального резерва, в особенности у пациенток репродуктивного возраста, не реализовавших свою репродуктивную функцию [51, 80, 98, 99]. Эвакуацию капсулы эндометриозидной кисты рекомендовано проводить с использованием контейнера (endobag), так же как и аспирацию брюшной полости и малого таза рекомендовано проводить до полного удаления патологического процесса для снижения частоты рецидива. Данные манипуляции повысят вероятность наступления долгожданной беременности [100, 101].

В случаях распространения эндометриоза на смежные органы бригаду хирургов необходимо усилить соответствующими профильными специалистами. Пациенткам с эндометриозом 3–4-й степени распространения и выраженным спаечным процессом оперативное лечение необходимо проводить в стационарах 3-го уровня (стационары, оказывающие специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь женщинам, разра-

батывающие новые методы диагностики и лечения гинекологической патологии).

При диагностированных узловых формах аденомиоза на фоне аномальных маточных кровотечений оптимальным методом выбора терапии также будет оперативное лечение [71, 72, 80, 83, 102]. Учитывая скромный процент наступления беременности (10–15%) после удаления аденоматозных узлов III–IV стадии аденомиоза, тотальная гистерэктомия будет максимально эффективной методикой у таких пациенток [51, 72, 79, 103, 104]. Безусловно, выполнение реконструктивно-пластических операций у молодых женщин с аденомиозом возможно, но эффективность таких вмешательств будет невысока и не повысит вероятность наступления беременности.

### ДРУГИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

На сегодняшний день КР Минздрава России и рекомендации ESHRE категорически не рекомендуют к назначению витамины, пищевые и минеральные добавки пациенткам с эндометриозом любых локализаций [51, 72, 80]<sup>1</sup>. Специальная диетотерапия также не показана.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день многие аспекты этиологии и патогенеза эндометриоза изучены недостаточно, проводится активная исследовательская работа. Разрабатываются и совершенствуются методы хирургического и консервативного лечения. Практикующие врачи, понимая невозможность полного излечения заболевания, сконцентрировали свои усилия на разработке новых методов медикаментозной терапии и усовершенствовании методов хирургического лечения. Таким образом, по разным направлениям исследователями и врачами ведется интенсивная работа, результаты которой позволят улучшить качество оказания медицинской помощи пациенткам с эндометриозом.

### Литература / References

1. Балан В.Е., Орлова С.А., Журavelь А.С. и др. От истории эндометриоза к современным методам лечения. *Фарматека*. 2016;12:15–19.
2. Balan V.Ye., Orlova S.A., Zhuravel' A.S. et al. From the history of endometriosis to modern methods of treatment. *Farmateka*. 2016;12:15–19 (in Russ.).
3. Глушич С.Ю., Ласачко С.А., Рыков А.А., Железная А.А. Обзор последних данных этиопатогенеза и методов диагностики эндометриоза (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(4):54–68.
4. Glushich S.Yu., Lasachko S.A., Rykov A.A., Zheleznyaya A.A. Review of the latest data on the etiopathogenesis and diagnostic methods of endometriosis (literature review). *Medical and Social Problems Of Family*. 2020;25(4):54–68 (in Russ.).
5. Дамиров М.М. Генитальный эндометриоз — болезнь активных и деловых женщин. М.: Бино; 2010.
6. Damirov M.M. Genital endometriosis is a disease of active and business women. М.: Binom; 2010 (in Russ.).
7. Hippocratic Corpus. *BMJ*. 2011;342:d688. DOI: 10.1136/bmj.d688.
8. Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554. DOI: 10.3390/ijms221910554.
9. Баскаков В.П. Эндометриозидная болезнь: монография. СПб.: Изд-во Н-Л; 2002.
10. Baskakov V.P. Endometrioid disease: monograph. SPb.: Izd-vo N-L; 2002 (in Russ.).
11. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

- Linde V.A., Tatarova N.A. Endometriosis. Pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).
8. Benagiano G., Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril.* 2011;95(1):13–16. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.027.
9. Benagiano G., Brosens I., Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):1–9. DOI: 10.1159/000358919.
10. Brosens I., Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res.* 2011;133(6):581–593.
11. Cullen T.S. Adenomyoma of the Uterus. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1908.
12. Cullen T.S. The distribution of adenomyomas containing uterine mucosa. *Arch Surg.* 1921;1:215–283.
13. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422–469. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X.
14. Nezhat C., Nezhat F., Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertil Steril.* 2012;98(6 Suppl):S1–S62. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.001.
15. Eisenberg V.H., Zolti M., Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis? *Autoimmun Rev.* 2012;11(11):806–814. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.01.005.
16. Sundqvist J., Falconer H., Seddighzadeh M. et al. Endometriosis and autoimmune disease: association of susceptibility to moderate/severe endometriosis with CCL21 and HLA-DRB1. *Fertil Steril.* 2011;95(1):437–440. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1060.
17. Jess T., Frisch M., Jorgensen K.T. et al. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2012;61(9):1279–1283. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301095.
18. Inagaki J., Hao L., Nakatsuka M. et al. A possible mechanism of autoimmune-mediated infertility in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66(2):90–99. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00956.x.
19. Levander G., Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34(4):366–398. DOI: 10.3109/00016345509158287.
20. Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L. et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019;111(2):327–340. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013.
21. Koninckx P.R., Ussia A., Keckstein J. et al. Epidemiology of subtle, typical, cystic, and deep endometriosis: a systematic review. *Gynecol Surg.* 2016;13:457–467. DOI: 10.1007/s10397-016-0970-4.
22. Matsuzaki S., Darcha C. Epithelial to mesenchymal transition-like and mesenchymal to epithelial transition-like processes might be involved in the pathogenesis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(3):712–721. DOI: 10.1093/humrep/der442.
23. Rahmioglu N., Montgomery G.W., Zondervan K.T. Genetics of endometriosis. *Womens Health (Lond).* 2015;11(5):577–586. DOI: 10.2217/whe.15.41.
24. Bouquet De Jolinière J., Ayoubi J.M., Gianaroli L. et al. Endometriosis: a new cellular and molecular genetic approach for understanding the pathogenesis and evolutivity. *Front Surg.* 2014;1:16. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00016.
25. Sapkota Y., Steinhorsdottir V., Morris A.P. et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun.* 2017;8:15539. DOI: 10.1038/ncomms15539.
26. Yang J., Huang F. Stem cell and endometriosis: new knowledge may be producing novel therapies. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(11):3853–3858.
27. Figueira P.G., Abrão M.S., Krikun G., Taylor H.S. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1221(1):10–17. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.05969.x.
28. Cervelló I., Gil-Sanchis C., Mas A. et al. Human endometrial side population cells exhibit genotypic, phenotypic and functional features of somatic stem cells. *PLoS One.* 2010;24;5(6):e10964. DOI: 10.1371/journal.pone.0010964.
29. Gargett C.E., Schwab K.E., Deane J.A. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update.* 2016;22(2):137–163. DOI: 10.1093/humupd/dmv051.
30. Gargett C.E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil Steril.* 2012;98(1):11–20. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.004.
31. Wang H., Jin P., Sabatino M. et al. Comparison of endometrial regenerative cells and bone marrow stromal cells. *J Transl Med.* 2012;10:207. DOI: 10.1186/1479-5876-10-207.
32. Du X., Yuan Q., Qu Y. et al. Endometrial Mesenchymal Stem Cells Isolated from Menstrual Blood by Adherence. *Stem Cells Int.* 2016;2016:3573846. DOI: 10.1155/2016/3573846.
33. Ahmad S.F., Michaud N., Rakhila H., Akoum A. Macrophages in Pathophysiology of Endometriosis. In: Endometriosis. Pathogenesis and Treatment. Harada T., ed. Tokyo: Springer; 2014.
34. Parkin K.L., Fazleabas A.T. Uterine Leukocyte Function and Dysfunction: A Hypothesis on the Impact of Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(3):411–417. DOI: 10.1111/aji.12487.
35. Monsanto S.P., Edwards A.K., Zhou J. et al. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertil Steril.* 2016;105(4):968–977.e5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.047.
36. Nothnick W., Alali Z. Recent advances in the understanding of endometriosis: the role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment. *F1000Res.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-186. DOI: 10.12688/f1000research.7504.1.
37. Kasvandik S., Samuel K., Peters M. et al. Deep Quantitative Proteomics Reveals Extensive Metabolic Reprogramming and Cancer-Like Changes of Ectopic Endometriotic Stromal Cells. *J Proteome Res.* 2016;15(2):572–584. DOI: 10.1021/acs.jproteome.5b00965.
38. Guo S.W. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(10):587–607. DOI: 10.1093/molehr/gap064.
39. Nasu K., Kawano Y., Kai K. et al. Aberrant histone modification in endometriosis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2014;19(8):1202–1214. DOI: 10.2741/4276. PMID: 24896345.
40. Teague E.M., Print C.G., Hull M.L. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):142–165. DOI: 10.1093/humupd/dmp034.
41. Saare M., Rekker K., Laisk-Podar T. et al. Challenges in endometriosis miRNA studies — From tissue heterogeneity to disease specific miRNAs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(9):2282–2292. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.06.018.
42. Panir K., Schjenken J.E., Robertson S.A., Hull M.L. Non-coding RNAs in endometriosis: a narrative review. *Hum Reprod Update.* 2018;24(4):497–515. DOI: 10.1093/humupd/dmy014.
43. Khalaj K., Miller J.E., Lingegowda H. et al. Extracellular vesicles from endometriosis patients are characterized by a unique miRNA-lncRNA signature. *JCI Insight.* 2019;4(18):e128846. DOI: 10.1172/jci.insight.128846.
44. Bjorkman S., Taylor H.S. Erratum: MicroRNAs in endometriosis biological function and emerging biomarker candidates. *Biol Reprod.* 2019;101(6):1179. DOI: 10.1093/biolre/iox219.
45. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373–383. DOI: 10.1083/jcb.201211138.
46. Braicu C., Tomuleasa C., Monroig P. et al. Exosomes as divine messengers: are they the Hermes of modern molecular oncology? *Cell Death Differ.* 2015;22(1):34–45. DOI: 10.1038/cdd.2014.130.
47. Lobb R.J., Lima L.G., Möller A. Exosomes: Key mediators of metastasis and pre-metastatic niche formation. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;67:3–10. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.01.004.
48. Sun H., Li D., Yuan M. et al. Macrophages alternatively activated by endometriosis-exosomes contribute to the development of lesions in mice. *Mol Hum Reprod.* 2019;25(1):5–16. DOI: 10.1093/molehr/gay049.
49. Schjenken J.E., Panir K., Robertson S.A., Hull M.L. Exosome-mediated intracellular signalling impacts the development of endometriosis-new avenues for endometriosis research. *Mol Hum Reprod.* 2019;25(1):2–4. DOI: 10.1093/molehr/gay050.
50. Nawaz M., Shah N., Zanetti B.R. et al. Extracellular Vesicles and Matrix Remodeling Enzymes: The Emerging Roles in Extracellular Matrix Remodeling, Progression of Diseases and Tissue Repair. *Cells.* 2018;7(10):167. DOI: 10.3390/cells7100167.
51. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д. и др. Современные представления о диагностике и лечении эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2023;2:146–153. DOI: 10.18565/aig.2023.43.
52. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д. et al. Modern ideas about the diagnosis and treatment of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;2:146–153 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2023.43.
53. Адамьян Л.В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения. М.; 1985.

- Adamyan L.V. The state of the reproductive system in patients with benign tumors of the internal genitalia and the principles of restorative treatment. M.; 1985 (in Russ.).
53. Ильина И.Ю., Бурдин Д.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Генитальный эндометриоз: патогенез, диагностика и связь с онкологическими заболеваниями. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(4):339–345. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-339-345.
- Il'ina I.Yu., Burdin D.V., Narimanova M.R., Ibragimova D.M. Genital endometriosis: pathogenesis, diagnosis, and association with malignancies. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(4):339–345 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-339-345.
54. Cozzolino M., Coccia M.E., Lazzeri G. et al. Variables Associated with Endometriosis-related Pain: A Pilot Study using a Visual Analogue Scale. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(3):170–175. DOI: 10.1055/s-0039-1679879.
55. Ball E., Khan K.S. Recent advances in understanding and managing chronic pelvic pain in women with special consideration to endometriosis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-83. DOI: 10.12688/f1000research.20750.1.
56. Bonavina G., Taylor H.S. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1020827. DOI: 10.3389/fendo.2022.1020827.
57. Pašalić E., Tambuwala M.M., Hromić-Jahjefendić A. Endometriosis: Classification, pathophysiology, and treatment options. *Pathol Res Pract*. 2023;251:154847. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154847.
58. Lacheta J. Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment. *Ceska Gynekol*. 2019;84(3):240–246 (in English). PMID: 31324117.
59. Nowak-Psiorz I., Ciećwież S.M., Brodowska A., Starczewski A. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(3):407–413. DOI: 10.17219/acem/90767.
60. Bungum H.F., Vestergaard C., Knudsen U.B. Endometriosis and type 1 allergies/immediate type hypersensitivity: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:209–215. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.025.
61. Boneva R.S., Lin J.M., Unger E.R. Early menopause and other gynecologic risk indicators for chronic fatigue syndrome in women. *Menopause*. 2015;22(8):826–834. DOI: 10.1097/GME.0000000000000411.
62. Ferrero S., Pretta S., Bertoldi S. et al. Increased frequency of migraine among women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19(12):2927–2932. DOI: 10.1093/humrep/deh537.
63. Mundo-López A., Ocón-Hernández O., San-Sebastián A.P. et al. Contribution of Chronic Fatigue to Psychosocial Status and Quality of Life in Spanish Women Diagnosed with Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3831. DOI: 10.3390/ijerph17113831.
64. Morotti M., Remorgida V., Buccelli E. et al. Comparing treatments for endometriosis-related pain symptoms in patients with migraine without aura. *J Comp Eff Res*. 2012;1(4):347–357. DOI: 10.2217/cer.12.38.
65. Tietjen G.E., Bushnell C.D., Herial N.A. et al. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache*. 2007;47(7):1069–1078. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00784.x.
66. Wu C.C., Chung S.D., Lin H.C. Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A population-based study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1413–1418. DOI: 10.1002/nau.23462.
67. Adamson G.D., Pasta D.J. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1609–1615. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035.
68. Speer L.M., Mushkbar S., Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):380–387.
69. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain Training Center of Shandong Medical Doctor Association Wang Guoyun, Wang Kai, Yuan Ming, Chen Zijiang. Multidimensional management system for endometriosis (The Program for Shandong Province). *Journal of Shandong University (Health Sciences)*. 2021;59(10):1–17.
70. Chinese Obstetricians and Gynecologists Association; Cooperative Group of Endometriosis, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. [Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis (Third edition)]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2021;56(12):812–824 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20211018-00603.
71. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г. и др. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Savel'yeva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G. et al. Obstetrics: textbook. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
72. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457.
73. Адамян Л.В., Демидов В.Н., Гус А.И., Обельчак И.С. Диагностика эндометриоза. В кн.: Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:409–450.
- Adamyan L.V., Demidov V.N., Gus A.I., Obel'chak I.S. Diagnosis of endometriosis. In: Radiation diagnostics and therapy in obstetrics and gynecology: national guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2012:409–450 (in Russ.).
74. Van den Bosch T., Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:16–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013.
75. Noventa M., Saccardi C., Litta P. et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;104(2):366–383.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.002.
76. Bazot M., Daraï E., Benagiano G.P. et al. ENDO\_STAGE Magnetic Resonance Imaging: Classification to Screen Endometriosis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2443. DOI: 10.3390/jcm11092443.
77. Feldman M.K., VanBuren W.M., Barnard H. et al. Systematic interpretation and structured reporting for pelvic magnetic resonance imaging studies in patients with endometriosis: value added for improved patient care. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(6):1608–1622. DOI: 10.1007/s00261-019-02182-1.
78. Medeiros L.R., Rosa M.I., Silva B.R. et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(3):611–621. DOI: 10.1007/s00404-014-3470-7.
79. Uysal G., Çağlı F., Aksoy H. et al. Novel Medical Treatment Modalities of Endometriosis. *Kafkas J Med Sci*. 2015;5(3):109–119. DOI: 10.5505/kjms.2015.24572.
80. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O. et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009.
81. Gordts S., Grimbizis G., Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):380–388.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.006.
82. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C. et al. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG*. 2020;127(1):107–114. DOI: 10.1111/1471-0528.15880.
83. Bourdel N., Alves J., Pickering G. et al. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):136–152. DOI: 10.1093/humupd/dmu046.
84. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.Г., Ибрагимова Д.М., Нуруллин Р.Ф. Опыт применения Визанны у пациенток с диагностированным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2014;3:33–35.
- Dobrokhotova Iu.E., Grishin I.G., Ibragimova D.M., Nurullin R.F. The experience of Visanne use in patients with endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014;3:33–35 (in Russ.).
85. Edi R., Cheng T. Endometriosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2022;106(4):397–404. PMID: 36260896.
86. Bohn J.A., Bullard K.A., Rodriguez M.I., Ecker A.M. Stepwise Approach to the Management of Endometriosis-Related Dysmenorrhea: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;138(4):557–564. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004536.
87. Ярмолинская М.И., Адамян Л.В. Гормональные контрацептивы и эндометриоз: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции*. 2020;26(3):39–45. DOI: 10.17116/repro20202603139.
- Yarmolinskaya M.I., Adamyan L.V. Hormonal contraceptives and endometriosis: modern view on the problem. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(3):39–45 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20202603139.
88. Серов В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. Серова В.Н., Сухих Г.Т. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
- Serov V.N. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. 4th ed., revised. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).

89. Доброхотова Ю.Э., Калиматова Д.М., Ильина И.Ю. Вопросы послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):182–191. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099.
- Dobrokhotova Yu.E., Kalimatova D.M., Ilyina I.Yu. Postoperative management of patients with endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):182–191 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099.
90. Vilasagar S., Bougie O., Singh S.S. A Practical Guide to the Clinical Evaluation of Endometriosis-Associated Pelvic Pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):270–279. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.012.
91. Flyckt R., Kim S., Falcone T. Surgical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):54–64. DOI: 10.1055/s-0036-1597306.
92. Bedaiwy M.A., Allaire C., Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537–548. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024.
93. Brown J., Pan A., Hart R.J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(12):CD008475. DOI: 10.1002/14651858.CD008475.pub2.
94. Schroder A.K., Diedrich K., Ludwig M. Medical management of endometriosis: a systematic review. *IDrugs*. 2004;7(5):451–463. PMID: 15154107.
95. Abou-Setta A.M., Houston B., Al-Inany H.G., Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
96. Апресян С.В., Маркаров А.Э., Доброхотова Ю.Э. и др. Профилактика рецидивов эндометриоза после хирургического лечения. *Медицинский Совет*. 2023;15:12–25. DOI: 10.21518/ms2023-341.
- Apresyan S.V., Markarov A.E., Dobrokhotova J.E. et al. Prevention of endometriosis recurrence after surgical treatment. *Medical Council*. 2023;15:12–25 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-341.
97. Jacobson T.Z., Duffy J.M., Barlow D.H. et al. WITHDRAWN: Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(8):CD001300. DOI: 10.1002/14651858.CD001300.pub3.
98. Mansouri G., Safinataj M., Shahesmaeili A. et al. Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with ovarian cyst. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:964229. DOI: 10.3389/fendo.2022.964229.
99. Saturnino K., Obanor O., Arvizo C., Gingold J.A. Surgical Techniques to Optimize Ovarian Reserve during Laparoscopic Cystectomy for Ovarian Endometrioma. *J Vis Exp*. 2022;(179). DOI: 10.3791/62742.
100. Hwang H., Chung Y.J., Lee S.R. et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(5):553–564. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.553.
101. Osuga Y., Koga K., Tsutsumi O. et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53 Suppl 1:33–39. DOI: 10.1159/000049422.
102. Moldassarina R.S. Modern view on the diagnosis and treatment of adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(1):171–181. DOI: 10.1007/s00404-023-06982-1.
103. Alkatout I., Mazidimoradi A., Günther V. et al. Total or Subtotal Hysterectomy for the Treatment of Endometriosis: A Review. *J Clin Med*. 2023;12(11):3697. DOI: 10.3390/jcm12113697.
104. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. *Акушерство и гинекология*. 2023;5:159–176. DOI: 10.18565/aig.2023.132.
- Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V. et al. Algorithms for the management of patients with endometriosis: an agreed position of experts from the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;5:159–176 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2023.132.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Маркова Элеонора Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

**Хлынова Светлана Анатольевна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1554-3633.

**Нариманова Метанат Рафиговна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

**Контактная информация:** Маркова Элеонора Александровна, e-mail: markova.eleonora@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 01.02.2024.

**Поступила после рецензирования** 27.02.2024.

**Принята в печать** 25.03.2024.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Yulia E. Dobrokhotova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Eleonora A. Markova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

**Svetlana A. Khlynova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1554-3633.

**Metanat R. Narimanova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

**Contact information:** Eleonora A. Markova, e-mail: markova.eleonora@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received** 01.02.2024.

**Revised** 27.02.2024.

**Accepted** 25.03.2024.

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-2

# Акушерские осложнения в III триместре беременности у пациенток с бронхиальной астмой

А.А. Пащенко<sup>1,2</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Д.С. Фомина<sup>2,3</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация<sup>3</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать частоту ассоциированных с бронхиальной астмой (БА) акушерских осложнений в III триместре беременности в соответствии с тяжестью и уровнем контроля симптомов заболевания.

**Материал и методы:** на ретроспективном этапе простого сравнительного когортного исследования проанализировано течение III триместра беременности у 120 пациенток с БА. Пациентки распределены в 5 групп в зависимости от характеристики БА: легкое интермиттирующее течение БА (n=34); легкое персистирующее течение БА с полным контролем симптомов (n=40); легкое персистирующее течение БА с недостаточным контролем симптомов (n=10); среднетяжелое и тяжелое течение БА с полным контролем симптомов (БАСТ + БАТТ ПК) (n=26); среднетяжелое и тяжелое течение БА с недостаточным контролем симптомов (БАСТ + БАТТ НК) (n=10). Проспективный этап исследования включал обследование и лечение беременных в группах с недостаточным контролем заболевания (n=20). Уровень контроля симптомов БА оценивали по результатам Asthma Control test (ACT, ординарная шкала оценки степени контроля БА). Дополнительно определяли содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex). В группу контроля вошли 20 пациенток без аллергической патологии.

**Результаты исследования:** продемонстрирована связь между уровнем контроля симптомов БА и развитием ассоциированных с ней гипертензивных нарушений. Тяжелые формы преэклампсии встречались только в группе БАСТ + БАТТ НК. Показана статистически значимая корреляционная связь между оценкой ACT, NOex и повышением систолического артериального давления *de novo* в III триместре беременности ( $R_s=0,581$ ,  $R_s=0,828$ ). Родоразрешение путем операции кесарева сечения наиболее часто выполнялось по показаниям со стороны плода (острая гипоксия) в группе пациенток БАСТ + БАТТ НК. Результаты исследования позволяют предположить, что на выбор способа родоразрешения влияет не столько тяжесть течения заболевания, сколько уровень контроля симптомов БА в конце III триместра беременности. Достижение полного контроля симптомов заболевания у беременных позволяет снизить риски острой гипоксии плода и частоту экстренных оперативных родоразрешений.

**Заключение:** достижение и поддержание полного контроля симптомов БА во время беременности снижают риск развития ассоциированных с БА акушерских осложнений и улучшают перинатальные и материнские исходы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бронхиальная астма, беременность, акушерские осложнения, артериальная гипертензия, астма-ассоциированные акушерские осложнения, кесарево сечение.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Пащенко А.А., Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С. Акушерские осложнения в III триместре беременности у пациенток с бронхиальной астмой. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):98–103. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-2.

## Obstetric complications in the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy in women with asthma

A.A. Pashchenko<sup>1,2</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, D.S. Fomina<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to analyze the rate of asthma-associated obstetric complications in the third trimester of pregnancy, with attention to the severity and level of symptom control.

**Patients and Methods:** a retrospective phase involved the analysis of the course of the third trimester of pregnancy in 120 women with asthma. The women were divided into five groups: mild intermittent asthma (n=34), mild persistent controlled asthma (n=40), mild persistent poorly controlled asthma (n=10), moderate to severe persistent controlled asthma (n=26), and moderate to severe persistent poorly controlled asthma (n=10). The prospective phase included examination and treatment of pregnant women in the groups with uncontrolled asthma (n=20). The level of symptom control was assessed using the Asthma Control Test (ACT). Additionally, nitric oxide in exhaled air (NOex) was measured. The control group included 20 women without allergic disorders.

**Results:** the study demonstrated an association between the level of symptom control and the development of associated hypertensive disorders. Severe preeclampsia was reported only in moderate to severe poorly controlled asthma. A significant correlation was revealed between ACT, NOex level, and *de novo* increase in systolic blood pressure (BP) in the third trimester ( $R_s=0.581$ ;  $R_s=0.828$ ). C-section was

most often performed for fetal indications (acute hypoxia) in women with moderate to severe persistent poorly controlled asthma. These findings indicate that the choice of delivery method should be based on the level of symptom control at the end of the third trimester, rather than disease severity. Achieving complete control of asthma in pregnant women reduces the risk of acute fetal hypoxia and the rate of emergency C-sections.

**Conclusions:** achieving and maintaining complete asthma control during pregnancy reduces the risk of associated obstetric complications and improves perinatal and maternal outcomes.

**KEYWORDS:** asthma, pregnancy, obstetric complications, hypertension, asthma-associated obstetric complications, C-section.

**FOR CITATION:** Pashchenko A.A., Dobrokhotova Yu.E., Fomina D.S. *Obstetric complications in the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy in women with asthma. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(2):98–103 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-2.*

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний неуклонно растет. По данным, опубликованным ВОЗ в 2019 г., в мире насчитывалось 262 млн больных бронхиальной астмой (БА) и зарегистрировано 461 тыс. летальных исходов заболевания. По самым неоптимистичным прогнозам, общее число больных БА уже к 2025 г. достигнет 400 млн [1]. По данным Минздрава России, показатель распространенности БА среди взрослого населения за 2010–2022 гг. увеличился с 55,4 на 100 тыс. взрослого населения в 2010 г. до 74,3 в 2022 г. Абсолютное значение распространенности заболевания в 2022 г. составило 1,591 млн (в 2021 г. — 1,569 млн). По данным Российского респираторного общества, частота встречаемости БА среди взрослого населения составляет 5,6–7,3%, однако, как отмечают эксперты, существует проблема гиподиагностики БА в клинической практике врачей общего профиля<sup>1</sup>. Особого внимания заслуживает распространение аллергических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, поскольку объединяет одновременно несколько социально значимых проблем. БА — самая частая экстрагенитальная патология дыхательной системы среди встречающихся во время беременности, поэтому наблюдение беременности на фоне БА должно быть адаптировано с учетом комбинированных рисков [2]. По результатам анкетирования в женских консультациях родильного дома ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», в 2021–2023 гг. симптомы БА отмечали у себя до 42,5% беременных.

На этапе прегравидарной подготовки невозможно прогнозировать, как изменится тяжесть течения и контроль симптомов БА во время беременности ввиду непредсказуемости клинического сценария. Согласно данным литературы ухудшение течения БА наблюдается в среднем у 30–55% беременных [3]. По данным зарубежных авторов, частота перинатальных осложнений увеличивается на фоне беременности с неконтролируемым течением БА [4]. Ассоциированные с БА перинатальные осложнения связаны с риском рождения маловесных детей, асфиксией новорожденных, антенатальной смертностью [5–7]. Отдельного внимания заслуживает увеличение числа гипертензивных нарушений в конце II и в течение III триместра у беременных с неконтролируемым течением БА. В исследовании M. Wang et al. [8] приведены результаты метаанализа, в которых отмечена статистически значимая связь между БА и гипертензивными расстройствами во время беременности, в том числе эпизодами повышения артериального давления (АД) (относительный риск (ОР) 2,00; 95% ДИ 1,52–2,63), гестационной артериальной гипертензией (ГАГ) (ОР 1,45; 95% ДИ 1,29–1,63), преэклампсией (ПЭ) (ОР 1,43; 95% ДИ 1,31–1,57), эклампсией (ОР 1,56; 95% ДИ 1,13–2,15) [8].

Безусловно, идеальный результат лечения БА — полный контроль симптомов заболевания, который предполагает не только их купирование, но и нормализацию функциональных показателей. Подходы к ведению БА на фоне беременности основываются на достижении и поддержании полного контроля симптомов с исключением рисков гипоксии у матери и плода. Фармакотерапия БА во время беременности дополнительно включает средства профилактики осложнений, ассоциированных с БА, тем самым улучшая перинатальные и материнские исходы.

**Цель исследования:** проанализировать частоту ассоциированных с БА акушерских осложнений в III триместре беременности в соответствии с тяжестью и уровнем контроля симптомов заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В когортном исследовании были ретроспективно изучены истории родов 120 пациенток с БА. В зависимости от степени тяжести течения и уровня контроля симптомов заболевания в III триместре беременности пациентки с БА были распределены в следующие группы:

- ♦ легкое интермиттирующее течение БА (БАЛТи), n=34;
- ♦ легкое персистирующее течение БА с полным контролем симптомов (БАЛТп ПК), n=40;
- ♦ легкое персистирующее течение БА с недостаточным (частично или полностью) контролем симптомов (БАЛТп НК), n=10;
- ♦ среднетяжелое и тяжелое течение БА с полным контролем симптомов (БАСТ + БАТТ ПК), n=26;
- ♦ среднетяжелое и тяжелое течение БА с недостаточным (частично или полностью) контролем симптомов (БАСТ + БАТТ НК), n=10.

На проспективном этапе исследования оценивали течение БА и корректировали терапию у 20 беременных в группах с недостаточным контролем симптомов заболевания. Пациентки групп БАЛТп НК и БАСТ + БАТТ НК дополнительно обследовались и лечились в Московском городском научно-практическом центре аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Все беременные родоразрешены в родильном доме ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» (база кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России).

С целью выявления факторов риска обострения БА, оценки эффективности ее лечения ингаляционными глюкокортикоидами и определения уровня контроля симптомов заболевания проспективный этап исследования у пациенток групп БАЛТп НК и БАСТ + БАТТ НК был дополнен оценкой изменений содержания оксида азота в выдыхаемом

<sup>1</sup> Заболеваемость населения Российской Федерации по основным классам болезней. Федеральная служба государственной статистики, Официальная статистика, здравоохранение. (Электронный ресурс.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 15.03.2024).



**Таблица.** Гипертензивные осложнения беременности у обследованных**Table.** Hypertensive complications of pregnancy in the groups

Группа Groups		ГАГ / Hypertensive complication, n (%)	Умеренная ПЭ / Moderate PE, n (%)	Тяжелая ПЭ / Severe PE, n (%)	Статистическая значимость Significance
		I	II	III	
БАЛТИ / Mild intermittent asthma (n=34)	1	6 (17,6)	0	0	$p_{I-II}=0,01$ $p_{I-III}=0,01$
БАЛП ПК / Mild persistent controlled asthma (n=40)	2	19 (47,5)	3 (7,5)	0	$p_{I-II}=0,0008$ $p_{I-III}<0,0001$
БАЛП НК / Mild persistent poorly controlled asthma (n=10)	3	7 (70,0)	2 (20,0)	0	$p_{I-II}=0,02$ $p_{I-III}=0,001$
БАСТ + БАТТ ПК / Moderate to severe persistent controlled asthma (n=26)	4	14 (53,8)	3 (11,5)	0	$p_{I-II}=0,0011$ $p_{I-III}<0,0001$
БАСТ + БАТТ НК / Moderate to severe persistent poorly controlled asthma (n=10)	5	3 (30,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	$p_{I-II}=0,64$ $p_{I-III}=0,60$
Контроль / Controls (n=20)	6	5 (25,0)	0	0	$p_{I-II}=0,017$ $p_{I-III}=0,017$
Статистическая значимость / Significance		$p_{1-3}=0,0052$	$p_{1-5}=0,0012$	NS	-

Примечание. NS — *недостаточно*.

Note. NS, *non-significant*.

воздухе (NO<sub>ex</sub>) в режиме реального времени с соблюдением правил и рекомендаций Российского респираторного общества и ATS/ERS 2005, а также оценкой уровня контроля симптомов БА по результатам Asthma Control test (ACT, ординарная шкала оценки степени контроля БА).

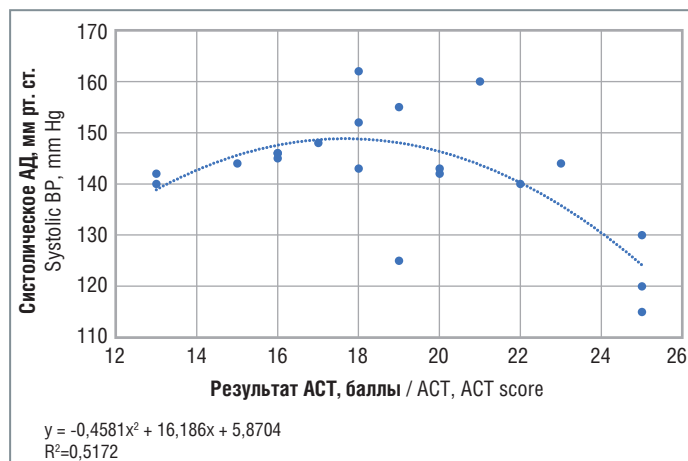
В группу контроля вошли 20 беременных без сопутствующей аллергологической патологии.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ EXCEL (Microsoft, США) и SPSS 23 (IBM, США). Параметры распределения выборки оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Статистическую обработку качественных признаков выполняли с применением критерия  $\chi^2$ . Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент Спирмена. Критерием статистической значимости полученных результатов считали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гипертензивные нарушения, ассоциированные с БА, были отмечены у 63 (52,5%) беременных. Частота встречаемости ассоциированных с БА гипертензивных нарушений находилась в обратной зависимости с уровнем контроля заболевания. ГАГ и ПЭ чаще встречались среди пациенток с недостаточным контролем заболевания (см. таблицу). Тяжелые формы ПЭ встречались только в когорте беременных с тяжелой формой и недостаточным контролем БА. Установлено, что частота встречаемости ГАГ была схожей в группе БАЛТИ и в контрольной группе.

После дополнительного обследования и коррекции лекарственной терапии в группах БАЛП НК и БАСТ + БАТТ НК полный контроль симптомов БА по данным ACT не был достигнут у 17 (85,0%) пациенток. С помощью непараметрического корреляционного анализа продемонстрирована статистически значимая связь ( $R_s=0,581$ ,  $R_{s0,05}=0,377$ ) между оценкой течения БА по результатам ACT и повышением АД *de novo* в III триместре беременности, т. е. возникновением ассоциированной с БА артериальной гипертензией (рис. 1).



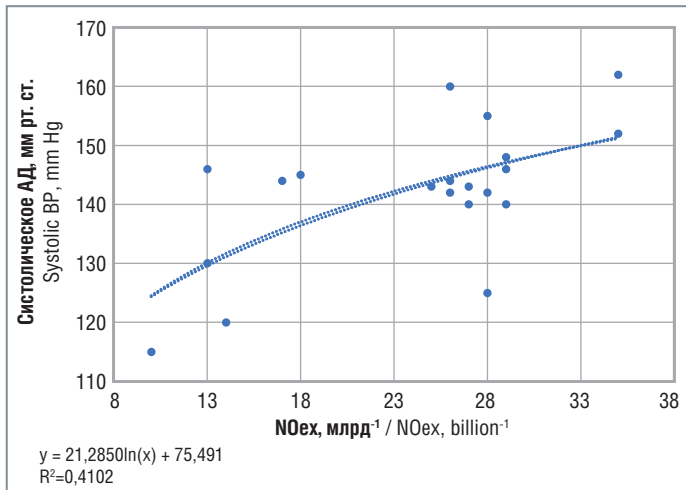
**Рис. 1.** Корреляция между результатами ACT и повышением АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. у беременных групп БАЛП НК и БАСТ + БАТТ НК

**Fig. 1.** Correlations between ACT results and BP elevation  $\geq 140/90$  mm Hg in pregnant women with mild and moderate to severe persistent poorly controlled asthma

У беременных групп БАЛП НК и БАСТ + БАТТ НК во время проспективного этапа исследования определяли уровень NO<sub>ex</sub>. Отрицательная динамика показателя (концентрация NO<sub>ex</sub>  $> 25$  млрд<sup>-1</sup> при референтных значениях  $< 20$  млрд<sup>-1</sup>) выявлена у 13 (65,0%) пациенток. В исследовании продемонстрирована сильная корреляционная связь ( $R_s=0,828$ ,  $R_{s0,05}=0,377$ ) между уровнем NO<sub>ex</sub> и повышением систолического АД *de novo* в III триместре беременности, т. е. возникновением ассоциированной с БА артериальной гипертензией (рис. 2).

Таким образом, в проведенном нами исследовании было продемонстрировано влияние неконтролируемого течения БА на развитие гипертензии у беременных.

Проведена ретроспективная оценка акушерских показателей к оперативному родоразрешению у пациенток с БА. При анализе частоты оперативного родоразрешения среди обследованных установлено, что роды через естествен-



**Рис. 2.** Корреляция между уровнем NOex и повышением АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. у беременных групп БАЛТп НК и БАСТ + БАТТ НК

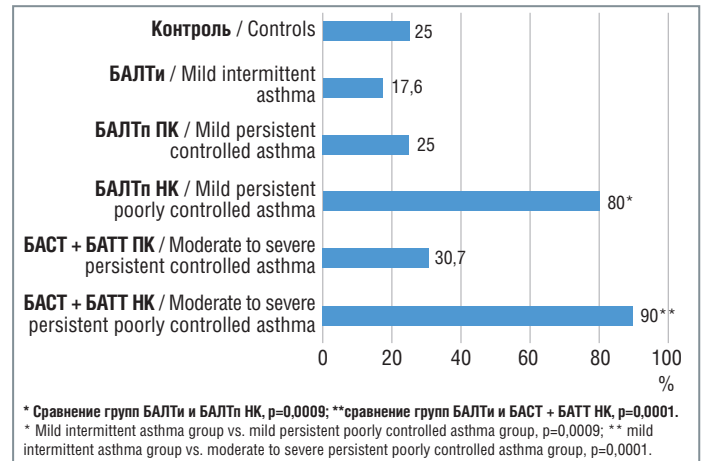
**Fig. 2.** Correlations between NOex level and BP elevation  $\geq 140/90$  mm Hg in pregnant women with mild and moderate to severe persistent poorly controlled asthma

ные родовые пути произошли у 79 (65,8%) пациенток, оперативное родоразрешение путем кесарева сечения проведено в 41 (34,2%) случае. В контрольной группе через естественные родовые пути родоразрешились 15 (75,0%) пациенток, оперативное родоразрешение путем кесарева сечения понадобилось 5 (25,0%) пациенткам (рис. 3).

При сопоставлении частоты операции кесарева сечения с уровнем контроля заболевания выявлена обратная зависимость. Оперативное родоразрешение чаще применяли у пациенток с недостаточным контролем БА в III триместре беременности: у 8 (80,0%) пациенток в группе БАЛТп НК и у 9 (90,0%) — в группе БАСТ + БАТТ НК (см. рис. 3). Установлено, что частота кесарева сечения у пациенток группы БАЛТи была сопоставима с таковой в контрольной группе. Среди беременных группы контроля, которым потребовалось оперативное родоразрешение, плановое кесарево сечение было проведено в 4 (80%) случаях. В группах беременных с БА плановая операция кесарева сечения была проведена 22 (53,7%) пациенткам, экстренное оперативное родоразрешение понадобилось 19 (46,3%) пациенткам (рис. 4).

При анализе частоты операции кесарева сечения установлено, что пациентки с недостаточным уровнем контроля БА в большинстве случаев были родоразрешены в экстренном порядке (см. рис. 4). Среди показаний к экстренному родоразрешению у 7 (41,2%) из 17 пациенток был дистресс плода, а среди пациенток группы БАСТ + БАТТ НК (6 из 9 пациенток) дистресс плода с изменением частоты сердечных сокращений преобладал. Одинаково часто (по 23,5%) показаниями к оперативному родоразрешению были нарушение сократительной деятельности матки и клинически узкий таз. В 1 (11,8%) случае показанием к операции стала полная отслойка нормально расположенной плаценты. Обращает на себя внимание, что у пациенток с недостаточным контролем заболевания среди показаний к экстренному родоразрешению преобладали дистресс плода и аномалии родовой деятельности.

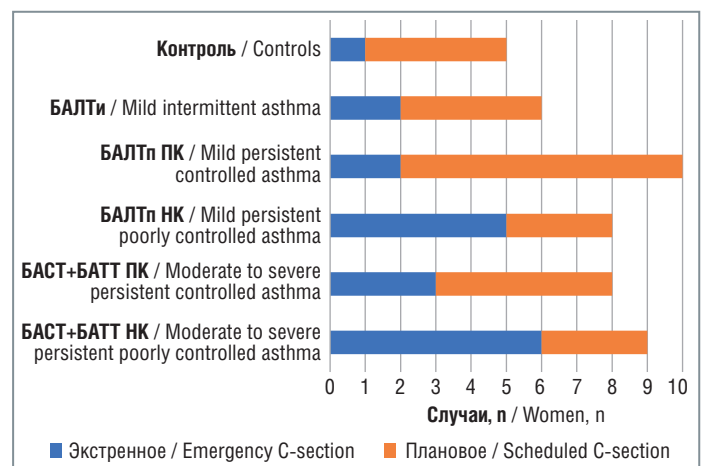
В контрольной группе у пациенток без БА экстренное родоразрешение проведено у одной пациентки с упорной слабостью родовой деятельности; плановое



\* Сравнение групп БАЛТи и БАЛТп НК,  $p=0,0009$ ; \*\*сравнение групп БАЛТи и БАСТ + БАТТ НК,  $p=0,0001$ . \* Mild intermittent asthma group vs. mild persistent poorly controlled asthma group,  $p=0,0009$ ; \*\* mild intermittent asthma group vs. moderate to severe persistent poorly controlled asthma group,  $p=0,0001$ .

**Рис. 3.** Частота родоразрешения путем операции кесарева сечения у обследованных

**Fig. 3.** The rate of C-sections in the groups



**Рис. 4.** Категории urgency операции кесарева сечения у обследованных

**Fig. 4.** Urgency of C-sections in the groups

оперативное родоразрешение проведено у трех пациенток с тазовым предлежанием плода и у одной пациентки с рубцом на матке и отказом от родов через естественные родовые пути.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволило продемонстрировать связь между уровнем контроля БА и возникновением ассоциированных с БА гипертензивных нарушений. Частота встречаемости ГАГ была достоверно выше среди пациенток группы БАЛТп НК в сравнении с пациентками группы БАЛТи ( $p=0,0052$ ). Обращает на себя внимание, что частота гипертензивных расстройств, ассоциированных с БА, напрямую зависела от уровня контроля заболевания у пациенток с идентичной степенью его тяжести. Так, частота встречаемости ГАГ в группе пациенток с БАЛТп ПК составила 47,5%, тогда как среди пациенток группы БАЛТп НК — 70,0%. Распространенность умеренной формы ПЭ среди пациенток группы БАЛТп ПК составила 7,5%, а среди пациенток группы БАЛТп НК — 20,0%. Частота встречаемости умеренной ПЭ была достоверно выше среди пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания и недостаточным контролем БА, чем сре-

ди пациенток группы БАЛТи ( $p=0,0012$ ). Умеренная ПЭ в группе БАСТ + БАТТ ПК встречалась в 53,8% наблюдений, тогда как в группе БАСТ + БАТТ НК — в 70,0% наблюдений. Наконец, тяжелые формы ПЭ встречались только в когорте беременных со среднетяжелым и тяжелым течением БА и недостаточным контролем симптомов.

Среди пациенток групп БАЛТп НК и БАСТ + БАТТ НК оценивали уровень контроля симптомов БА во время беременности с помощью АСТ, а также определяли концентрацию NOex в конце III триместра. Продемонстрирована статистически значимая корреляция ( $R_s=0,581$ ,  $R_s=0,828$ ) между оценкой АСТ, содержанием NOex и повышением АД *de novo* в III триместре, что также доказывает развитие артериальной гипертензии у беременных с недостаточным уровнем контроля БА. Сходные данные описаны в наших предыдущих и зарубежных исследованиях [9–11].

Оценка частоты акушерских показаний к оперативному родоразрешению путем кесарева сечения продемонстрировала преобладание показаний со стороны плода (острая гипоксия) в группе БАСТ + БАТТ НК. Обращает на себя внимание высокая частота экстренных родоразрешений путем операции кесарева сечения среди пациенток с неполным контролем БА. В то же время установлено, что частота кесарева сечения в группе БАЛТи была сопоставима с контрольной группой. Полученные данные позволяют предположить, что на характер родоразрешения влияет не столько тяжесть течения, сколько уровень контроля БА в конце III триместра беременности. При неконтролируемом течении БА возникает гипоксия матери с последующим вовлечением системы мать — плацента — плод и развитием плацентарной недостаточности. Описанные в литературе механизмы стрессовой реакции плода в ответ на плацентарную недостаточность заключаются в увеличении концентрации плодового кортикопептид-рилизинг-гормона с последующим выбросом плодового адренотропного гормона и образованием в надпочечниках дегидроэпиандростерона (предшественник эстрогенов) [12]. Повышенная аффинность рецепторов матки к утеротонику во время беременности, в том числе к плодovому эстрогену, дополняет картину патофизиологического механизма сокращения матки с дополнительным нарушением маточно-плацентарно-плодovого кровотока. Проведенное нами исследование, а также данные зарубежных авторов показали достоверное снижение рисков острой гипоксии плода и частоты экстренных оперативных родоразрешений при проведении адекватной базисной терапии и достижении контроля БА у беременных [13, 14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку БА является самой частой экстрагениальной патологией дыхательной системы из встречающихся во время беременности, ведение беременности на фоне этого заболевания необходимо адаптировать с учетом комбинированных рисков. Основные подходы к ведению беременности на фоне БА направлены на достижение и поддержание полного контроля заболевания при тесном междисциплинарном взаимодействии профильных врачей-специалистов — аллергологов-иммунологов, пульмонологов и акушеров-гинекологов. Программы наблюдения и лечения беременных с БА не-

обходимо базировать на исследовании субклинического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей скрининговыми методами, отвечающими требованиям максимальной безопасности. Современные подходы к наблюдению беременных с БА и достижение полного контроля симптомов заболевания снижают риск развития акушерских осложнений, ассоциированных с БА, улучшают перинатальные и материнские исходы. Реализация концепции персонализированной медицины в данном контексте представляет собой серьезную междисциплинарную задачу практического акушерства, решение которой может быть основано на динамической оценке течения заболевания и рекомендациях схем лечения с учетом индивидуальных особенностей.

## Литература / References

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Пашенко А.А., Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пашенко М.Г. Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(2):122–128.
3. Paschenko A.A., Dobrokhotova Yu.E., Fomina D.S., Pashchenko M.G. Uncontrolled course of respiratory allergic diseases in pregnant women. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(2):122–128 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128.
4. Murphy V.E. Asthma in pregnancy — Management, maternal co-morbidities, and long-term health. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;85(PtA):45–56. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.06.005.
5. Namazy J.A., Schatz M. Chronic Management of Asthma During Pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(1):65–85. DOI: 10.1016/j.iac.2022.09.001.
6. Gandler A., Schulman E.S., Yoo E.J. Improving Asthma Outcomes During Pregnancy in Underserved Communities. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023;43(1):199–208. DOI: 10.1016/j.iac.2022.07.002.
7. Kempainen M., Lahesmaa-Korpinen A.M., Kauppi P. et al. Maternal asthma is associated with increased risk of perinatal mortality. *PLoS ONE*. 2018;13(5):e0197593. DOI: 10.1371/journal.pone.0197593.
8. Meakin A.S., Saif Z., Seedat N., Clifton V.L. The impact of maternal asthma during pregnancy on fetal growth and development: a review. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(12):1207–1216. DOI: 10.1080/17476348.2020.1814148.
9. Wang M., He W., Li M. et al. Maternal asthma and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(1):12–24. DOI: 10.1080/10641955.2019.1693591.
10. Lao T.T., Annie Hui S.Y. The obstetric aspects of maternal asthma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;85(PtA):57–69. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2022.08.005.
11. Bravo-Solarte D.C., Garcia-Guaqueta D.P., Chiarella S.E. Asthma in pregnancy. *Allergy Asthma Proc*. 2023;44(1):24–34. DOI: 10.2500/aap.2023.44.220077.
12. Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пашенко А.А. и др. Беременность на фоне бронхиальной астмы. Наиболее актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2021;27(3):78–85.
13. Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пашенко А.А. et al. Asthma among pregnant. The most actual problems of management asthma during pregnancy (a systematic review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(3):78–85 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20212703178.
14. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Белиев А.А. и др. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3:26–32.
15. Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Beliaev A.A. et al. Maternal stress and child health in the short and long term. *RMJ. Medical Review*. 2019;3:26–32.
16. Лаврова О.В., Шаповалова Е.А., Дымарская Ю.Р. и др. Оперативное родоразрешение беременных, страдающих бронхиальной астмой. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(4):19–26. DOI: 10.17816/JOWD68419-26.
17. Lavrova O.V., Shapovalova E.A., Dymarskaya Yu.R. et al. Operative delivery in pregnant women with asthma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(4):19–26. DOI: 10.17816/JOWD68419-26.
18. Robijn A.L., Bokern M.P., Jensen M.E. et al. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(164):220039. DOI: 10.1183/16000617.0039-2022.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Пашченко Александр Александрович** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач акушер-гинеколог родового отделения роддома ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0003-0202-2740.

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Фомина Дарья Сергеевна** — к.м.н., руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии при ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119992, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-5083-6637.

**Контактная информация:** Пашченко Александр Александрович, e-mail: [al.pashchenko2018@yandex.ru](mailto:al.pashchenko2018@yandex.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 05.03.2024.

Поступила после рецензирования 28.03.2024.

Принята в печать 22.04.2024.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Aleksandr A. Pashchenko** — assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; obstetrician & gynecologist of the Delivery Department of the Maternity Hospital, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0202-2740.

**Yuliya E. Dobrokhotova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Darya S. Fomina** — C. Sc. (Med.), Head of the Moscow City Scientific Practical Center for Allergy and Immunology, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; associate professor of the Department of Clinical Immunology and Allergy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5083-6637.

**Contact information:** Aleksandr A. Pashchenko, e-mail: [al.pashchenko2018@yandex.ru](mailto:al.pashchenko2018@yandex.ru).

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

**There is no conflict of interest.**

Received 05.03.2024.

Revised 28.03.2024.

Accepted 22.04.2024.



Репродуктивное  
**ЗАВТРА**  
России 2024

**12**-я  
Национальная  
**ПРЕМИЯ**

**7**  
сентября  
**СОЧИ**

## В номинациях

- ▲ Династия
- ▲ Спасаящий жизни
- ▲ Первый врач
- ▲ На страже женского здоровья
- ▲ Мастерство
- ▲ Призвание — врач
- ▲ Добрые руки
- ▲ Несущие свет
- ▲ Подвижничество
- ▲ Лучший перинатальный центр

## Приём заявок открыт!



[репродуктивноезавтра.рф](http://репродуктивноезавтра.рф),  
[reproductivetomorrow.ru](http://reproductivetomorrow.ru)

По вопросам спонсорства и партнёрства: [gn@praesens.ru](mailto:gn@praesens.ru).

Для выдвижения номинантов: [kandidat@reproductivetomorrow.ru](mailto:kandidat@reproductivetomorrow.ru); тел.: +7 (495) 109 2627; 8 (800) 600 3975

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-3

## Внутриутробная хирургическая коррекция урином у плодов: анализ исходов

Н.В. Косовцова, Н.А. Федорова, Я.Ю. Поспелова

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ исходов внутриутробной хирургической коррекции урином у плодов и обсуждение акушерской тактики.

**Материал и методы:** в условиях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в период с 2018 по 2021 г. было диагностировано 12 случаев уриномы у плода. Всем плодам проводилось ультразвуковое исследование, доплерометрическое исследование почек, дополнительно использовалась магнитно-резонансная томография. В постнатальном периоде для оценки сохранности функции почек проводилось полное клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование новорожденных.

**Результаты исследования:** средний срок беременности на момент постановки диагноза уриномы  $20,9 \pm 1,9$  нед. Срок поступления в стационар  $24,8 \pm 2,3$  нед. Средний размер выявленных урином у плодов: продольный —  $57,5 \pm 2,75$  мм, поперечный —  $36,5 \pm 2,7$  мм (максимальный размер  $94 \times 71$  мм). Во всех случаях урином больших размеров наблюдалась компрессия соседних органов. При оценке кровотока в почечной артерии он визуализировался только в 25% случаев. Всем пациенткам с выявленными уриномами больших размеров у плода проведено внутриутробное шунтирующее вмешательство с использованием стента «СДЕ-МЕД» с оригинальной формой пигтейлов (патент на полезную модель № 152166, 2015 г.). В 72,7% (8) случаев у рожденных детей сформировалась хроническая почечная недостаточность, и только в 27,3% (3) случаев функция почек с уриномами у плода осталась сохранной.

**Заключение:** при ранней диагностике обструктивных пороков развития мочевыделительной системы у плода применение внутриутробного шунтирования полостной системы почки профилактирует формирование уриномы и сохраняет функцию почек, что снижает риск развития почечной недостаточности у новорожденного. При наличии уриномы у плода, особенно больших размеров, необходимо проведение внутриутробной шунтирующей операции в целях декомпрессии соседних органов и сохранения функции почки. Однако функцию почек после рождения ребенка с данной патологией удается сохранить только в четверти из всех случаев.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденная патология мочеполовой системы, функция почек, обструктивные уротатии, уринома у плода, внутриутробное шунтирование, почечная недостаточность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Косовцова Н.В., Федорова Н.А., Поспелова Я.Ю. Внутриутробная хирургическая коррекция урином у плодов: анализ исходов. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):104–109. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-3.

## Intrauterine fetal surgery of urinomas: outcome analysis

N.V. Kosovtsova, N.A. Fedorova, Ya.Yu. Pospelova

Research Institute of Maternity and Infancy Protection, Ekaterinburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to analyze the outcomes of intrauterine fetal surgery of urinoma and discuss obstetric tactics.

**Patients and Methods:** in the conditions of the Research Institute of Maternity and Infancy Protection, 12 cases of fetal urinoma were diagnosed in the period from 2018 to 2021. Ultrasound and doppler ultrasound of the kidneys were performed on all fetuses, and MRI was additionally used. In the postnatal period, a complete clinical laboratory and ultrasound examination of fetuses was performed to assess the preservation of kidney function.

**Results:** the mean gestation period at the time of urinoma diagnosis was  $20.9 \pm 1.9$  weeks. The period of admission to the hospital was  $24.8 \pm 2.3$  weeks. The average size of the detected urinoma in fetuses: longitudinal —  $57.5 \pm 2.75$  mm, transverse —  $36.5 \pm 2.7$  mm (maximum size  $94 \times 71$  mm). In all cases, compression of adjacent organs was observed with large amounts of urinoma. When assessing renal blood flow, it was visualized only in 25% of cases. All patients with large urinomas in the fetus underwent intrauterine bypass surgery using the SDE-MED stent with the original pigtail shape (utility model patent No. 152166, 2015). In 72.7% (8) of cases, chronic renal failure was formed in the born children, and only in 27.3% (3) of cases, fetal renal function with urinomas remained intact.

**Conclusion:** in the early diagnosis of obstructive malformations in the fetal urinary system, the intrauterine bypass surgery in the renal cavity system prevents the urinoma occurrence and preserves kidney function, which reduces the risk of renal failure in an infant. In urinoma in the fetus, especially large ones, intrauterine bypass surgery is necessary to decompress adjacent organs and preserve kidney function. However, it is worth noting that kidney function after the birth of an infant with this pathology can be preserved only in a quarter of all cases.

**KEYWORDS:** congenital genitourinary anomalies, kidney function, obstructive uropathy, fetal urinoma, intrauterine bypass surgery, renal failure.

**FOR CITATION:** Kosovtsova N.V., Fedorova N.A., Pospelova Ya.Yu. Intrauterine fetal surgery of urinomas: outcome analysis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(2):104–109 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-3.

### ВВЕДЕНИЕ

Уринома у плода представляет собой инкапсулированное скопление жидкости, вызванное экстрavasацией мочи в околопочечное пространство [1].

Распространенность врожденной патологии мочеполовой системы составляет 0,5–7,5 случая на 1000 новорожденных. Врожденные пороки развития в 65% случаев становятся причиной развития хронической почечной не-

достаточности [2]. Уринома — довольно редкое осложнение обструкции мочевыводящих путей у плода.

Причинами формирования уриномы являются обструктивные уропатии как верхних, так и нижних отделов мочевыводящей системы у плода. Наиболее часто случаи формирования уриномы наблюдаются при синдроме заднего клапана уретры и обструкции лоханочно-мочеточникового соединения [3]. Околопочечная уринома у пациентов с клапаном задней уретры встречается в 1,8–20% случаев [4, 5].

Пренатальный диагноз может быть первоначально поставлен с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), а затем с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). На УЗИ уринома выглядит как эллипсоидная или серповидная анэхогенная кистозная структура, прилегающая к почке.

Характеристика больших уринома может быть особенно сложной, поскольку почка при этом деформирована и смещена. Направление смещения почки указывает, находится уринома в переднем или заднем паранефральном пространстве.

Магнитно-резонансная томография может быть полезна в тех случаях, когда при УЗИ не дифференцируется ткань почки, а также когда требуется оценить целостность почечной паренхимы [6].

Уринома является редким, серьезным осложнением обструкции мочевыводящей системы у плода и свидетельствует о существенном повреждении почки. Патология часто приводит к нарушению или потере функции пораженной почки. Если данный диагноз был поставлен пренатально, важно информировать родителей о неблагоприятном прогнозе. Он напрямую зависит от вовлеченности в патологический процесс контралатеральной почки. При определении прогноза жизни и здоровья ребенка важно также учитывать такие факторы, как количество околоплодных вод и состояние мочевого пузыря. Хотя данная патология встречается редко, диагноз уриномы важен, так как в большинстве случаев он указывает на необратимое поражение почек.

**Цель исследования:** анализ исходов внутриутробной хирургической коррекции уринома у плодов и обсуждение акушерской тактики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в период с 2018 по 2021 г. нами было диагностировано 12 случаев уриномы у плода.

Для выявления структурных изменений со стороны мочевыводящей системы у плодов проводилось УЗИ и доплерометрическое исследование почек (аппарат Voluson E8, GE, США) с применением конвексного датчика C 1-8-D XDclear Convex Array Probe (2–5 МГц) и полостного датчика RIC5-9-D Volume Endocavitary Probe (4–9 МГц), регистрационный номер ФСЗ 2008/02741). С целью дополнительной диагностики данной патологии у плодов выполнялась МРТ (МР-томограф General Electric Signa HD с индукцией магнитного поля 1,5 Т, США). Все пациентки получили пренатальную консультацию детского уролога.

Относительно беременных с двусторонним обструктивным поражением мочевыводящей системы у плода и формированием уринома был проведен пренатальный консилиум. Предлагалось прерывание беременности по медицинским показаниям или проведение внутриутробной

хирургической коррекции данного порока. Во всех случаях семьи приняли решение о пролонгировании беременности. Все женщины подписали информированное согласие на проведение внутриутробного оперативного вмешательства и разрешение на публикацию клинических наблюдений.

Для уточнения диагноза в пренатальном периоде проводилась дифференциальная диагностика уриномы у плода с гидронефрозом 4–5-й степени с применением внутриутробной пункционной методики. После данного оперативного вмешательства появлялась возможность оценить диурез и кровоток в паренхиме почек у плода [7]. Если после пункции наблюдалось накопление мочи, формирование больших размеров уриномы у плода с декомпрессией соседних органов, проводилось внутриутробное шунтирующее оперативное вмешательство.

Всем пациенткам с выявленными уриномами больших размеров у плода проведено внутриутробное шунтирующее оперативное вмешательство с использованием стента «СДЕ-МЕД» с оригинальной формой пигтейлов (рис. 1) [8].

## ТЕХНИКА ВНУТРИУТРОБНОГО ШУНТИРУЮЩЕГО ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ УРИНОМЕ У ПЛОДА

С целью обездвижения плода в вену пуповины вводилось 0,1 мг на 1 кг массы тела пипекурония бромид. С целью обезболивания плода внутримышечно или в вену пуповины вводился фентанила цитрат 10 мкг на 1 кг массы плода.

Игла с мандреном G16 под контролем УЗИ вводилась в уриному почки плода. Через иглу проходил стент, надетый на проводник. Толкателем стент медленно выталкивался в полость уриномы до момента закручивания проксимального пигтейла. Затем игла выводилась и толкателем проталкивалась оставшаяся часть стента. После установки второй конец стента при ультразвуковом контроле должен был визуализироваться в амниотической полости (рис. 2). Эффективность внутриутробной декомпрессии составила 91,7%.

В постнатальном периоде для оценки сохранности функции почек проводилось полное клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование новорожденных на базе хирургического отделения ГАУЗ СО «СОКБ № 1».

Использовались методы описательной статистики. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения или медианы и квартилей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток с выявленными уриномами у плода составил  $29,1 \pm 5,1$  года. Соматический и акушерско-гинекологический анамнез пациенток не имел отличительных особенностей.

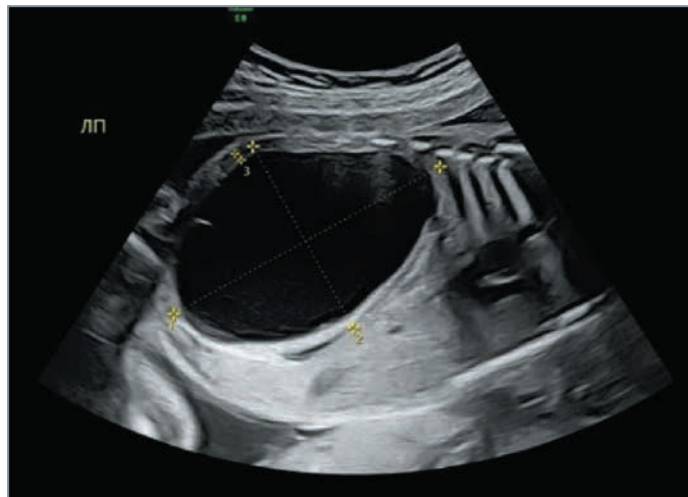


**Рис. 1.** Стент «СДЕ-МЕД», разработанный в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

**Fig. 1.** "SDE MED" stent, developed at the Research Institute of Maternity and Infancy Protection of the Ministry of Health of the Russian Federation



**Рис. 2.** Стент «СДЕ-МЕД», опорожняющий уриному  
**Fig. 2.** "SDE-MED" stent for urinoma drainage



**Рис. 3.** Данные УЗИ: уринома у плода  
**Fig. 3.** Ultrasound data: fetal urinoma

Средний срок беременности на момент постановки диагноза составлял  $20,9 \pm 1,9$  (15–31) нед. Средний срок поступления в стационар ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России был  $24,8 \pm 2,3$  (18–32) нед.

Признаки инфравезикальной обструкции наблюдались пренатально у 3 (25%) из 12 плодов с уриномами. У 6 (50%) плодов был диагностирован односторонний гидронефроз, а еще у 3 (25%) — двусторонний гидронефроз. В 10 (88,3%) случаях уриномы обнаружены в левой почке, в 2 (16,7%) случаях — в правой.

Выявлено 8 (66,7%) случаев изолированной уриномы у плода и 4 (33,3%) случая сочетанных проявлений декомпенсированного состояния мочевыделительной системы: уринома в сочетании с кистозной дисплазией почек.

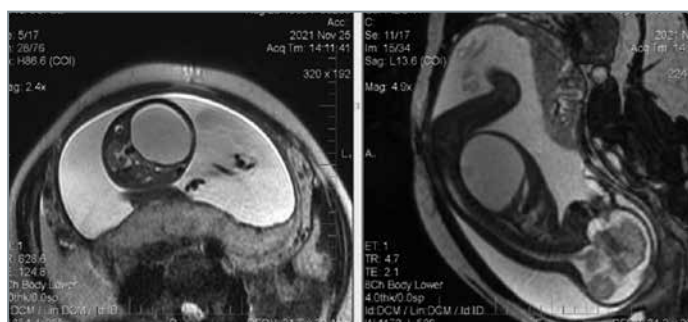
Данные УЗИ: масса плодов соответствовала сроку беременности. Кровоток в пупочной артерии и маточных артериях не был нарушен ни в одном случае. В 5 (41,7%) случаях количество околоплодных вод было в норме, в 1 (8,3%) случае наблюдалось умеренное многоводие, а в остальных 6 (50%) регистрировалось абсолютное или умеренное маловодие.

Уринома по данным УЗИ и МРТ выглядит как эллипсоидная или серповидная анэхогенная кистозная структура, прилежащая к почке (рис. 3, 4).

Медиана продольного размера выявленных нами урином была равна  $37,3$  [23,3; 94,5] мм, поперечного —  $12,8$  [7,1; 71,3] мм. Максимальный размер уриномы у плода составил  $94,5 \times 71,3$  мм. Во всех случаях урином больших размеров наблюдалась компрессия соседних органов. Также проводилась оценка кровотока в почечной артерии — он визуализировался только в трех (25%) случаях.

### Анализ исходов

При проведении анализа раннего неонатального периода новорожденных с пренатально выявленными уриномами ( $n=12$ ) в 8 (66,7%) случаях пол ребенка был мужской, в 4 (33,3%) — женский. Средний срок родоразрешения 35–36 нед. беременности. Из 12 пациенток в случае № 10 (см. таблицу) течение беременности осложнилось преждевременным излитием околоплодных вод с началом родовой деятельности в сроке беременности 24–25 нед., произошла интранатальная гибель плода. У данного плода пренатально были диагностированы множественные пороки развития.



**Рис. 4.** Данные МРТ: уринома у плода (T2-ВИ, аксиальная плоскость; Fiesta, сагиттальная плоскость; толщина среза 4 мм)

**Fig. 4.** MRI data: fetal urinoma (T2VI, axial plane; Fiesta, sagittal plane; slice thickness 4 mm)

Как показано в таблице, у 8 (66,7%) женщин роды прошли через естественные родовые пути (в одном случае оперативные влагалищные роды с применением вакуум-экстрактора), в остальных случаях проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения.

В 8 (72,7%) случаях у рожденных детей сформировалась хроническая почечная недостаточность и только в 3 (27,3%) случаях функция почек с уриномами у плода осталась сохранной. В двух из трех случаев с сохранением функции почек в неонатальном периоде отмечено наличие уриномы пренатально при одностороннем гидронефрозе, в одном случае — при двустороннем гидронефрозе с формированием уриномы в одной из пораженных почек.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм формирования уриномы заключается в возникновении повышенного давления в мочевыводящих путях у плодов с последующей микроперфорацией стенок лоханки и излитием мочи под почечную фасцию или в ретроперитонеальное пространство [9].

До настоящего времени остается неясным вопрос, какое влияние на состояние мочевыделительной системы плода и функцию почек оказывает формирование уриномы. Существует мнение, что данный процесс — это защитное действие по сохранению функции почек, так снижается давление в полостной системе, которое приводит к повреждению по-

**Таблица.** Оценка исхода беременности и неонатального состояния детей с пренатально выявленными уриномами  
**Table.** Assessment of pregnancy outcome and neonatal status of infants with prenatally diagnosed urinomas

№ п/п No.	Срок родоразрешения, недели / Delivery time, weeks	Способ родоразрешения Mode of delivery	Пол Gender	Масса новорожденного, г / Infant birth weight, g	Наличие хронической почечной недостаточности Chronic renal failure
1	37-38	Самостоятельные роды / Spontaneous delivery	Ж / F	3250	+
2	33-34	Кесарево сечение / Caesarean section	М / M	2300	+
3	39-40	Самостоятельные роды / Spontaneous delivery	М / M	4160	-
4	38-39	Кесарево сечение / Caesarean section	Ж / F	3840	-
5	39-40	Самостоятельные роды / Spontaneous delivery	М / M	3660	+
6	38-39	Самостоятельные роды / Spontaneous delivery	Ж / F	4130	+
7	40	Оперативные влагалищные роды Operative vaginal delivery	М / M	4100	-
8	40-41	Самостоятельные роды / Spontaneous delivery	Ж / F	3580	+
9	36-37	Самостоятельные роды / Spontaneous delivery	М / M	2700	+
10	24-25	Самостоятельные роды / Spontaneous delivery	М / M	520	Интранатальная гибель плода Intrapartum fetal death
11	35-36	Кесарево сечение / Caesarean section	М / M	3090	+
12	33-34	Кесарево сечение / Caesarean section	М / M	2140	+

очечной паренхимы [10]. Таким образом, можно сделать предположение, что происходит снижение вероятности почечной дисплазии за счет декомпрессии закупоренной системы, находящейся под высоким давлением. Однако на данный момент такое утверждение поставлено под сомнение [1].

S. Yitta et al. [11] в 2014 г. провели ретроспективный обзор базы данных центра лечения плода Калифорнийского университета в Сан-Франциско за период с 2000 по 2011 г. Было выявлено 25 случаев уринома у плода. Средний возраст пациенток с выявленными уриномами у плода составил 26 (от 14 до 38) лет. Диапазон гестационного возраста на момент постановки диагноза составил 19–30 нед. (в среднем 24 нед.). В 15 (60%) случаях уринома была правосторонней, в 9 (36%) — левосторонней, в 1 случае — двусторонней. Выявленная этиология: 9 случаев обструкции лоханочно-мочеточникового сегмента, 7 случаев клапанов задней уретры, 1 случай обструкции верхнего полюса, 1 случай мультикистозной дисплазии почки и 1 случай мальформации клоаки. В остальных пяти случаях этиологию обструкции установить не удалось.

В двух случаях уринома разрешилась при контрольном обследовании. В обоих случаях этиологией уриномы была обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента. Дренирование уриномы у плода выполнено у двух пациенток перед индукцией родовой деятельности в доношенном сроке для предотвращения дистоции в родах [11].

В работе M.H. Rittenberg et al. [12] определены 3 анатомических критерия, связанных с клапаном задней уретры, которые снижают высокое давление в мочевыводящих путях и способствуют сохранению функции почек. Такими критериями авторы посчитали наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса высокой степени, экстравазацию мочи за пределы мочевыводящих путей с формированием уриномы или асцита и большие дивертикулы мочевого пузыря.

Проанализировав опыт лечения мальчиков с клапаном задней уретры, K.K. Patil et al. [13] сделали заключение, что при односторонней уриноме функция почки на стороне поражения имеет худший прогноз, тогда как при двустороннем поражении почечная функция остается сохранной. Они полагали, что их данные поддерживают концепцию

проведения ранней внутриутробной декомпрессии мочевыводительной системы у плодов с клапаном задней уретры путем везикоамниотического шунтирования.

В обзоре, представленном O. Adorasio et al. [10], обобщены данные литературы до 2006 г. по всем опубликованным случаям пренатального возникновения уриномы у детей с патологией мочевыводящих путей. Авторы пришли к выводу, что образование уриномы у плода обеспечивает оптимальную декомпрессию с лучшей функцией почек в пренатальном и неонатальном периоде. При этом уринома с двух сторон обеспечивает лучшую защиту почек, чем с одной.

Существует противоположное мнение о влиянии развития уриномы на функциональное состояние мочевыводительной системы у плода. Наличие уриномы свидетельствует о том, что почечная паренхима уже повреждена высоким давлением в чашечно-лоханочном комплексе и это приводит к развитию почечной дисплазии и снижению функции почек [11].

В проведенном обзоре литературы до 2010 г. O. Adorasio et al. [10] выявили 25 случаев пренатально диагностированных уринома. При этом обструкция нижних мочевыводящих путей была зафиксирована в 16 (62,5%) случаях, обструкция верхних мочевыводящих путей — в 7 (29,5%) случаях, а в 2 (8%) случаях причина обструкции осталась неизвестной. Авторы сделали вывод, что при последующем наблюдении за такими пациентами в неонатальном периоде только в 30% случаях функция почек осталась сохранной, что было выявлено при исследовании крови и УЗИ почек. Кроме того, прогноз функции почек был лучше у пациентов с клапаном задней уретры, чем у пациентов с обструкцией лоханочно-мочеточникового соединения [10, 14].

В исследовании G. Gorincour et al. [15] также прогноз был лучше при клапане задней уретры, чем при обструкции лоханочно-мочеточникового соединения, так как функция почки была сохранена в 5 (71%) из 7 случаев заднего клапана уретры и в 1 (7%) из 14 при обструкции лоханочно-мочеточникового соединения.

T. Oktar et al. [1] была проведена постнатальная оценка состояния мочевыводительной системы у новорожденных с пренатально выявленной уриномой. Из 10 плодов было



3 плода женского и 7 мужского пола. Признаки инфравезикальной обструкции наблюдались пренатально у четырех плодов с уриномами и у шести с односторонним гидронефрозом. Средний срок беременности на момент постановки диагноза составлял 25,7 (18–36) нед. Размеры урином варьировали от 21×32×18 до 52×70×56 мм. Антенатальное вмешательство по поводу урином в пренатальном периоде не проводилось. Из четырех выживших новорожденных в постнатальном периоде ни у одного почка не функционировала нормально, а в одном случае потребовалась нефрэктомия [1].

О.И. Гусева и соавт. [16] проанализировали 38 опубликованных случаев пренатальной диагностики уриномы с изученной функцией почек после рождения. В 6 (15,8%) из 38 случаев поражение почек было двусторонним. Причиной уриномы в 23 (60,5%) случаях явилась обструкция лоханочно-мочеточникового соединения, в 10 (26,3%) — синдром заднего уретрального клапана, у 5 (13,2%) плодов женского пола обструкции мочевыводящих путей не обнаружено. В случаях указания в публикациях на пол плода наблюдалось преобладание мальчиков — 18 (58%) из 31. Функция почек была сохранена после рождения только у 8 (21%) из 38 детей. При этом с уриномой у плода, связанной с обструкцией лоханочно-мочеточникового соединения, функция почки была нарушена в 22 (95%) из 23 случаев, а при синдроме задних уретральных клапанов — в 4 (40%) из 10.

Основываясь на исходах пораженных почек, приходится признать, что гипотеза отрицательного влияния урином на функционирование почек представляется более точной.

Спонтанное разрешение уриномы является возможным, хотя и необычным исходом. В литературе описано 2 таких случая, оба произошли на фоне обструкции лоханочно-мочеточникового соединения. Таким образом, можно предположить, что от этиологии обструкции не зависит, произойдет ли спонтанное разрешение [12]. С другой стороны, есть мнение, что спонтанное исчезновение уриномы может быть признаком нарушения функции почек и является само по себе негативным фактором [17].

После проведения пункции уриномы высока вероятность рецидива и необходимости повторных проколов, что делает эффективность такого лечения весьма сомнительной. Кроме того, множество авторов показали, что данное оперативное вмешательство не влияет на прогноз функции почек [16].

Применение внутриутробного шунтирующего оперативного вмешательства предназначено в основном для случаев с большими размерами урином у плода, которые могут нарушать функцию других систем органов. Показанием к проведению пренатального дренирования, например, может быть многоводие из-за непроходимости кишечника или респираторный дистресс из-за подъема диафрагмы [1, 17, 18]. Очевидно, что специфического внутриутробного лечения с дренированием требуют только плоды при наличии симптомов [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При ранней диагностике обструктивных пороков развития мочевыделительной системы у плода (инфравезикальная обструкция в конце I триместра беременности, гидронефроз в сроки II скрининга) обосновано наблюдение беременных каждые 2 нед. с детальной оценкой мочевыделительной системы. В случае клапана задней уретры при желании пациенток пролонгировать беременность необходимо помнить

о возможности цистоскопии и бужирования или разрушения клапана на сроке 13–14 нед. беременности. При формировании гидронефроза 3-й степени следует своевременно направлять пациенток для применения шунтирующей методики фетальной хирургии с 19–20 нед. Применение внутриутробного шунтирования полостной системы почки профилаксирует формирование уриномы у плода и сохраняет функцию почек, что снижает риск развития почечной недостаточности у новорожденного.

С нашей точки зрения, при наличии уриномы у плода, особенно в случае больших размеров образования, необходимо проведение внутриутробной шунтирующей операции с целью декомпрессии мочевыделительной системы и соседних органов. Однако стоит отметить, что функцию почек после рождения ребенка с данной патологией удается сохранить только в четверти случаев.

## Литература / References

- Oktar T., Salabaş E., Kalelioğlu İ. et al. Fetal urinoma and prenatal hydronephrosis: how is renal function affected? *Turk J Urol.* 2013;39(2):96–100. DOI: 10.5152/tud.2013.016.
- Сеидбекова Ф.О. Врожденные пороки развития мочеполовой системы новорожденных в Баку. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(2):78–79. Seidbekova F.O. Congenital genitourinary malformations among the newborns of the city of Baku. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2014;59(2):78–79 (in Russ.).
- Bernardes L.S., Salomon R., Aksnes G. et al. Ultrasound evaluation of prognosis in fetuses with posterior urethral valves. *J Pediatr Surg.* 2011;46(7):1412–1418. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.12.010.
- Каганцов И.М., Задьякян С.С., Задьякян Р.С. и др. Гигантская уринома у новорожденного мальчика с клапаном задней уретры (клиническое наблюдение и литературный обзор). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2021;11(1):77–84. DOI: 10.17816/psaic935. Kagantsov I.M., Zadykyan S.S., Zadykyan R.S. et al. Giant urinoma in a newborn boy with a posterior urethral valve: A case report and review. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021;11(1):77–84 (in Russ.). DOI: 10.17816/psaic935.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Connolly K., Norton M.E. Urinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):B34–B35. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.049.
- Hutcheson J.C., Canning D.A., Hubbard A.M. et al. Magnetic resonance imaging of fetal urinoma. *Urology.* 2002;60(4):697. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01602-3.
- Косовцова Н.В., Федорова Н.А., Поспелова Я.Ю. Способ определения показаний к внутриутробному шунтирующему оперативному вмешательству путем оценки состоятельности паренхимы почки при уриномах и терминальных гидронефрозах у плода с помощью внутриутробной пункционной методики. Патент на изобретение RU 2812400C1. Опубликовано 30.01.2024. Kosovtsova N.V., Fedorova N.A., Pospelova Ya.Yu. A method for determining indications for intrauterine shunt surgery by assessing the viability of the kidney parenchyma in urinomas and terminal hydronephrosis in the fetus using the intrauterine puncture technique. Patent RU 2812400C1. Date of publication 30.01.2024 (in Russ.).
- Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В. Стент почечный. Патент на изобретение RU 152166U1. Опубликовано 10.05.2015. Kosovtsova N.V., Bashmakova N.V., Markova T.V. Renal stent. Patent RU 152166U1. Date of publication: 10.05.2015 (in Russ.).
- Lundar L., Aksnes G., Mørkrid L., Emblem R. Prenatal extravasation of urine seems to preserve renal function in boys with posterior urethral valves. *J Pediatr Urol.* 2019;15(3):241.e1–241.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2019.02.010.
- Adorisio O., Silveri M., Colajacomo M. et al. The impact of perinatal urinoma formation on renal function: our experience and review of the literature. *J Paediatr Child Health.* 2011;47(4):217–222. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01927.x.
- Yitta S., Saadai P., Filly R.A. The fetal urinoma revisited. *J Ultrasound Med.* 2014;33(1):161–166. DOI: 10.7863/ultra.33.1.161.
- Rittenberg M.H., Hulbert W.C., Snyder H.M. 3rd, Duckett J.W. Protective factors in posterior urethral valves. *J Urol.* 1988;140(5):993–996. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)41908-2.
- Patil K.K., Wilcox D.T., Samuel M. et al. Management of urinary extravasation in 18 boys with posterior urethral valves. *J Urol.* 2003;169(4):1508–1511; discussion 1511. DOI: 10.1097/01.ju.0000056960.06376.c2.
- Stathopoulos L., Merrot T., Chaumoitre K. et al. Prenatal urinoma related to ureteropelvic junction obstruction: poor prognosis of the affected kidney. *Urology.* 2010;76(1):190–194. DOI: 10.1016/j.urol.2010.03.030.
- Gorincour G., Rypens F., Toiviainen-Salo S. et al. Fetal urinoma: two new cases and a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):848–852. DOI: 10.1002/uog.2830.

16. Гусева О.И., Баратова А.Н., Егорская Л.Е. Пренатальная диагностика уриномы. *Пренатальная диагностика*. 2018;17(3):255–260. DOI: 10.21516/2413-1458-2018-17-3-255-260.

Guseva O.I., Baratova A.N., Egorskaya L.E. Prenatal diagnosis of urinoma. *Prenatal diagnosis*. 2018;17(3):255–260 (in Russ.). DOI: 10.21516/2413-1458-2018-17-3-255-260.

17. Benacerraf B.R., Peters C.A., Mandell J. The prenatal evolution of a nonfunctioning kidney in the setting of obstructive hydronephrosis. *J Clin Ultrasound*. 1991;19(7):446–450. DOI: 10.1002/jcu.1870190716.

18. Zhang H., Yang H., Sun Y. et al. Prenatal drainage of fetal urinoma with polyhydramnios: a case report and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(2):264–266. DOI: 10.1080/14767058.2017.1281242.

19. Massicot R., Lottmann H.B., Wildhaber B.E. et al. Antenatal isolated hydronephrosis associated with urinoma. *J Pediatr Urol*. 2007;3(1):73–76. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.01.014.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Косовцова Наталья Владимировна** — д.м.н., руководитель отдела биофизических методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4670-798X.

**Поспелова Яна Юрьевна** — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9988-1199.

**Федорова Наталья Анатольевна** — врач акушер-гинеколог, аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1474-4978.

**Контактная информация:** Федорова Наталья Анатольевна, e-mail: fedotova.natasha95@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 02.08.2023.**

**Поступила после рецензирования 25.08.2023.**

**Принята в печать 19.09.2023.**

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Natalia V. Kosovtsova** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Biophysical Research Methods, Research Institute of Maternity and Infancy Protection; 1, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4670-798X.

**Yana Yu. Pospelova** — C. Sc. (Med.), sonographer, postgraduate student of the Research Institute of Maternity and Infancy Protection; 1, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9988-1199.

**Natalia A. Fedorova** — obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the Research Institute of Maternity and Infancy Protection; 1, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1474-4978.

**Contact information:** Natalia A. Fedorova, e-mail: fedotova.natasha95@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 02.08.2023.**

**Revised 25.08.2023.**

**Accepted 19.09.2023.**

## 18 XVIII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»

Гранд-отель «Жемчужина»,  
Зимний театр

**6–9 сентября  
2024 года**

**СОЧИ**

## XVI Общероссийская конференция FLORES VITAE

**Контраверсии  
в неонатальной  
медицине и педиатрии**

**6–9 сентября  
2024 года**

**СОЧИ**

#### Адрес проведения

г. Сочи, гранд-отель «Жемчужина» (ул. Черноморская, д. 3),  
Зимний театр (ул. Театральная, д. 2)

+7 (495) 109 2627; 8 (800) 600 3975

ova@praesens.ru

регистрация на сайте  
praesens.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-4

## Перименопаузальные расстройства у женщин после COVID-19

С.У. Иргашева, Н.С. Надирханова, Н.О. Азамкулова

ГУ «РСНПМЦЗМиР», Ташкент, Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить связанное со здоровьем качество жизни женщин в перименопаузе после COVID-19 и определить возможности менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в постковидный период.

**Материал и методы:** обследовано 96 женщин в возрасте от 45 до 54 лет. Группу 1 составили 52 пациентки, которые за 12–16 нед. до включения в исследование находились на лечении в стационаре по поводу COVID-19. Группу 2 (группа сравнения) составили 44 женщины, не болевшие COVID-19. Далее 21 пациентке группы 1 без противопоказаний была проведена МГТ (подгруппа 1А). Состав МГТ: гемигидрат эстрадиола 1,58 мг трансдермально в секвестральном режиме и 10 мг дидрогестерона внутрь. В подгруппе 1В 31 женщине МГТ не проводили. Всем участницам было проведено обследование, включавшее опрос, осмотр, анализы крови на гормоны и гемостазиограмму. Эффективность МГТ оценивали через 3 мес.

**Результаты исследования:** у пациенток группы 1 отмечались более выраженные нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические нарушения, увеличение частоты нарушений менструального цикла по сравнению с группой 2. В группе 1 приливы испытывали 43/52 (82,7%) опрошенных, причем 23/52 (44,2%) женщин первое появление приливов отметили после перенесенного COVID-19. В группе 2 указанный симптом беспокоил 16/44 (36,3%) женщин. В группе 1 42,3% (22/52) пациенток сообщили о нарушении менструального цикла. У пациенток подгруппы 1А после проведения МГТ снижалась выраженность нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных нарушений по сравнению с показателями у пациенток подгруппы 1В.

**Заключение:** у женщин, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, перименопаузальные нарушения включают более выраженные нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические симптомы. Циклическая МГТ с использованием трансдермальных эстрогенов значительно улучшает качество жизни женщин, однако неблагоприятный коморбидный фон, наблюдаемый у них, может снижать действие гормональной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** перименопауза, климактерический синдром, COVID-19, постковидный синдром, модифицированный менопаузальный индекс Купермана, менопаузальная гормональная терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Иргашева С.У., Надирханова Н.С., Азамкулова Н.О. Перименопаузальные расстройства у женщин после COVID-19. *РМЖ. Мать и дитя.* 2024;7(2):110–115. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-4.

## Perimenopausal disorders in women after COVID-19

S.U. Irgasheva, N.S. Nadirkhanova, N.O. Azamkulova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health, Tashkent, Uzbekistan

### ABSTRACT

**Aim:** to assess the health-related quality of life (HRQOL) of women with perimenopause after COVID-19 and to determine the possibilities of hormone replacement therapy (HRT) in the postcovid period.

**Patients and Methods:** 96 female patients aged 45 to 54 years were examined. Group 1 consisted of 52 female patients who were being treated in a hospital for COVID-19 12–16 weeks before study. Group 2 (comparison group) consisted of 44 female patients without COVID-19. Further, HRT was performed in 21 female patients of group 1 without contraindications (subgroup 1A). HRT regimen: estradiol hemihydrate, 1.58 mg, transdermally sequestered and dydrogesterone, 10 mg, per os. In subgroup 1B, 31 female patients did not undergo HRT. All patients were examined, which included the following: survey, follow-up, hormone blood test and hemostasiogram. HRT efficacy was evaluated after 3 months.

**Results:** group 1 had more significant neurovegetative, psychoemotional and metabolic disorders, as well as an increase in the frequency of menstrual disorders versus group 2. In group 1, 43/52 (82,7%) of the respondents experienced hot flashes, where 23/52 (44,2%) of female patients noted the first occurrence of hot flashes after suffering COVID-19. In group 2, 16/44 (36,3%) of patients were concerned about this symptom. In group 1, 42.3% (22/52) of patients reported menstrual disorders. In patients of subgroup 1A, the severity of neurovegetative, metabolic and psychoemotional disorders decreased after HRT versus those in subgroup 1B.

**Conclusion:** in female patients who suffered moderate to severe COVID-19, perimenopausal disorders include more significant neurovegetative, psychoemotional and metabolic symptoms. Cyclic HRT using transdermal estrogens significantly improves the life quality of women, however, the unfavorable comorbid background observed may reduce the effect of hormone therapy.

**KEYWORDS:** perimenopause, menopausal syndrome, COVID-19, postcovid syndrome, modified Kuperman Index, hormone replacement therapy.

**FOR CITATION:** Irgasheva S.U., Nadirkhanova N.S., Azamkulova N.O. Perimenopausal disorders in women after COVID-19. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2024;7(2):110–115 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-4.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), и ее последствия остаются в центре внимания исследователей. Установлено, что некоторые клинические симптомы заболевания могут сохраняться более 3–6 мес. В сентябре 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра был добавлен отдельный код для описания пост-COVID-синдрома: «Состояние U09.9 после COVID-19». Чаще всего пост-COVID-синдром включает такие симптомы, как утомляемость, мышечные и суставные боли, снижение физической силы и выносливости, работоспособности и повседневной активности. Общие проблемы психического характера включают тревожные расстройства, депрессию и эмоциональный стресс [1, 2]. Имеются сообщения о гендерных различиях в тяжести заболевания и защитном действии эстрогенов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Так, на сегодняшний день известно, что молодые женщины гораздо реже болеют тяжелой формой COVID-19 по сравнению с мужчинами, а снижение уровня эстрогенов в пери- и постменопаузе связано с увеличением числа тяжелых форм заболевания [3, 4].

Перименопауза — переходный период в угасании репродуктивной системы, характеризующийся снижением функции яичников. Женщины в перименопаузе отмечают снижение качества жизни, проявляющееся нейровегетативными, психоэмоциональными и метаболическими нарушениями. Симптомы перименопаузы включают приливы, усталость, снижение выносливости, головные боли, головокружение, плохой сон и снижение концентрации внимания. Такие состояния относят женщин в группу риска по заболеваемости в связи с особенностями возрастного гомеостаза, так как дефицит эстрогенов снижает функции ряда органов и систем [5]. В целом некоторые симптомы пост-COVID и симптомы менопаузы очень похожи. В связи с этим возникает вопрос: как влияет недавняя коронавирусная инфекция на перименопаузу и выраженность перименопаузального синдрома?

**Цель исследования:** оценить связанное со здоровьем качество жизни женщин в перименопаузе после COVID-19 и определить возможности менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в постковидный период.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 96 женщин в возрасте от 45 до 54 лет, наблюдавшихся в поликлинике ГУ «РСНПМЦЗМиР» и семейной поликлинике № 60 Якасарайского района. Из них 52 женщины ранее лечились от COVID-19 в Республиканской специализированной многопрофильной инфекционной больнице № 1 (ретроспективный анализ медицинской документации был проведен после получения разрешения учреждения), они составили группу 1 (основная группа). Пациенток включили в исследование через 12–16 нед. после выписки из стационара. Группу 2 (группа сравнения) составили 44 женщины, не болевшие коронавирусной инфекцией.

**Критерии включения:** ПЦР-верифицированный COVID-19 (по данным медицинской документации), тяжелое или среднетяжелое течение болезни (для основной группы), возраст физиологической перименопаузы, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** возраст до 45 и старше 54 лет, применение МГТ или комбинированных оральных контрацептивов не менее 6 мес., наличие преждевременной недостаточности яичников, онкологические заболевания в настоящее время или в прошлом.

На первом этапе обследования все женщины были опрошены с помощью опросника для расчета модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Купермана в модификации Е.В. Уваровой, также был проведен сбор анамнеза и физикальный осмотр. Использование модифицированной шкалы Купермана позволило разделить рассматриваемые симптомы на 3 группы, выделить симптомокомплексы (нейровегетативный симптомокомплекс (НВС), метаболический симптомокомплекс (МС) и психоэмоциональный симптомокомплекс (ПС)), которые рассматривали по отдельности, вычислить коэффициенты для каждого показателя и суммировать их. Для расчета ММИ каждый симптом оценивался от 1 до 3 баллов. ММИ отражал степень тяжести климактерического синдрома: 12–34 балла — легкая, 35–58 баллов — умеренная, более 58 баллов — тяжелая [6].

Далее 21 пациентке группы 1 без противопоказаний была проведена МГТ (подгруппа 1А). Состав МГТ: гемигидрат эстрадиола 1,58 мг трансдермально в секвестральном режиме и 10 мг дидрогестерона внутрь. В подгруппе 1В 31 женщине МГТ не проводили.

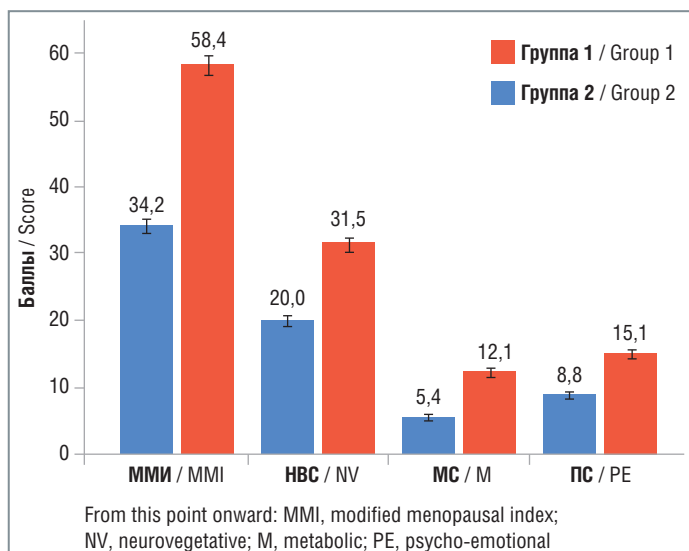
В ходе исследования у женщин определяли гормоны в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ), эстрадиол, тиреотропный гормон (ТТГ). Также определяли показатели гемостазиограммы: D-димер, протромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, фибриноген, агрегацию тромбоцитов, а также уровень С-реактивного белка (СРБ). Анализ выполнялся с помощью автоматического коагулометра ACL TOP 350 cts фирмы WERFEN Instrumentation Laboratory (США), использовались реагенты WERFEN Instrumentation Laboratory (США, Испания).

Все пациентки наблюдались терапевтом. Сравнительную оценку клинико-лабораторных показателей проводили на момент включения в исследование и через 3 мес.

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программы Origin Pro 8.6 и библиотеки статистических функций, вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение, стандартную ошибку (m), относительные величины (частоты, %), применяли критерий Стьюдента (t) с расчетом уровня статистической значимости (p).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все 52 женщины основной группы соответствовали критериям, необходимым для участия в исследовании. Пациентки обеих групп находились в возрасте перименопаузы и имели жалобы, характерные для данного периода жизни. В основной группе коэффициенты нейровегетативных, психоэмоциональных и метаболических нарушений были статистически значимо выше по сравнению с контролем (рис. 1). У женщин, перенесших коронавирусную инфекцию, среднее значение ММИ указывало на тяжелую степень климактерического синдрома, тогда как в группе сравне-



**Рис. 1.** Выраженность НВС, МС, ПС и показатель ММИ у женщин в перименопаузе, перенесших COVID-19 или не переносивших COVID-19

**Fig. 1.** NV, M, PE symptoms and MMI in female patients with perimenopause after COVID-19

ния среднее значение ММИ находилось на границе легкой и средней степени тяжести.

Жалобы пациенток периода перименопаузы разнообразны, однако приливы являются наиболее характерной жалобой. В группе 1 приливы испытывали 43/52 (82,7%) опрошенных, причем 23/52 (44,2%) женщин первое появление приливов отметили после перенесенного COVID-19. В группе 2 указанный симптом беспокоил 16/44 (36,3%) женщин. В группе 1 22/52 (42,3%) пациентки сообщили о нарушении менструального цикла. Эти нарушения характеризовались задержкой или отсутствием менструа-

ций, более чем в половине случаев менструации были более продолжительными и с большей кровопотерей.

Клинико-лабораторные характеристики женщин в группах сравнения приведены в таблице 1. Выявлены значительные различия в индексе массы тела (ИМТ): в группе 1 женщины в 3,4 раза реже имели нормальную массу тела и в 2,3 раза чаще страдали ожирением по сравнению с группой 2. Статистически значимые различия между группами выявлены по частоте практически всех сопутствующих заболеваний.

У женщин, перенесших COVID-19, выявлено статистически значимое повышение сывороточного уровня ТТГ. Однако не представляется возможным определить, является ли это различие результатом перенесенной коронавирусной инфекции или же относится к исходным показателям здоровья пациенток. Уровни исследованных гормонов гипоталамо-яичниковой системы не имели статистически значимых групповых различий, уровень СРБ был существенно выше у пациенток, которые перенесли COVID-19.

Учитывая рекомендации по использованию МГТ в условиях COVID-19 [7, 8], 21 пациентке была рекомендована МГТ в циклическом режиме с использованием трансдермальных эстрогенов. Оценка результатов лечения через 3 мес. была проведена у 18 больных из 21, выбыли в связи с отъездом или другими личными причинами 3 пациентки.

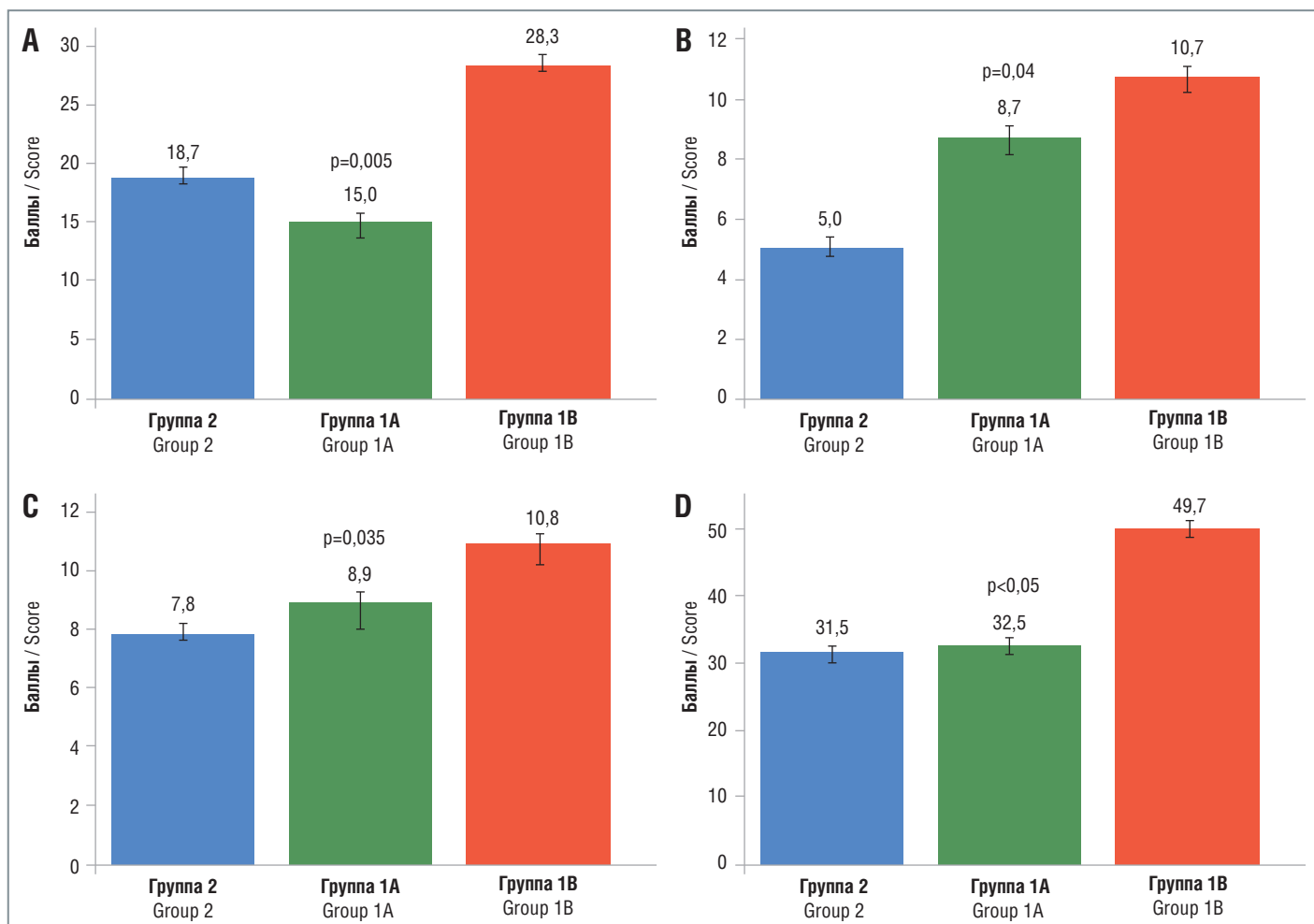
Динамика состояния пациенток представлена на рисунке 2. Уменьшение НВС на фоне гормонотерапии было наиболее выраженным, средний балл в подгруппе 1А был статистически значимо ниже по сравнению с НВС в подгруппе В. Показатели, характеризующие МС, также существенно различались у пациенток из подгрупп 1А и 1В. Психоэмоциональное состояние улучшилось в меньшей степени, поскольку сохранялись утомляемость и нарушения памяти. Однако средний балл ПС в подгруппе 1А был статистически значимо ниже по сравнению с подгруппой 1В. ММИ в подгруппе 1А снизился до значений группы 2 и был статистически значи-

**Таблица 1.** Клинико-лабораторные показатели у женщин в группах сравнения

**Table 1.** Clinical and laboratory parameters in female patients of comparison groups

Показатель / Parameter	Группа 1 (n=52) / Group 1 (n=52)	Группа 2 (n=44) / Group 2 (n=44)	p
Возраст, годы, M±m / Age, years, M±m	48,6±2,3	47,7±2,4	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±m / BMI, kg/m <sup>2</sup> , M±m	30,8±0,9	27,2±0,7	<0,05
Нормальная масса тела, n (%) / Normal body weight, n (%)	8 (15,4)	23 (52,3)	<0,01
Избыточная масса тела, n (%) / Overweight, n (%)	19 (36,5)	12 (27,3)	>0,05
Ожирение, n (%) / Obesity, n (%)	25 (48,1)	9 (20,5)	<0,05
<b>Сопутствующие заболевания, n (%) / Comorbidities, n (%)</b>			
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	12 (23,1)	0	<0,01
Гипертоническая болезнь / Hypertension	19 (36,5)	9 (20,5)	<0,05
Ишемическая болезнь сердца / Coronary heart disease	5 (9,6)	2 (4,5)	<0,05
Цереброваскулярные заболевания / Cerebrovascular disease	9 (17,3)	5 (11,4)	>0,05
Заболевания печени и желчного пузыря / Liver and gallbladder disease	20 (38,5)	10 (22,7)	<0,05
<b>Лабораторные показатели, M±m / Laboratory parameters, M±m</b>			
ФСГ, ед/л / FSH, UI/L	21,07±3,5	22,16±9,7	>0,05
ПРЛ, ед/л / prolactin, UI/L	75,00±7,7	53,7±6,6	>0,05
Эстрадиол, нг/мл / Estradiol, ng/ml	33,67±1,1	41,33±0,6	>0,05
ТТГ, мкМЕ/мл / TSH, mIU/L	3,6±0,4	1,90±0,21	<0,05
СРБ, мг/л / C-reactive protein, mg/L	9,1±0,4	5,5±0,33	<0,05

Note. FSH, follicle-stimulating hormone; TSH, thyroid stimulating hormone.



**Рис. 2.** Выраженность НВС (А), МС (В), ПС (С) и показатель ММИ (D) в динамике у женщин в перименопаузе, перенесших COVID-19 или не переносивших COVID-19

**Fig. 2.** NV (A), M (B), PE (C) symptoms and MMI (D) in female patients with perimenopause suffered or not suffered COVID-19

мо ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем в подгруппе 1B. Все пациентки, получавшие МГТ, отмечали улучшение своего состояния за счет уменьшения приливов, потливости, сердцебиения и головных болей.

Всем пациенткам до принятия решения о проведении МГТ был проведен анализ гемостазиограммы с определением D-димера. Гормональная терапия не была назначена пациенткам с признаками гиперкоагуляции или повышенными значениями D-димера [9]. Гемостазиологические показатели в динамике проводимой МГТ представлены в таблице 2.

Считается, что ряд клинических проявлений климактерического (менопаузального) синдрома является следствием функциональных изменений гипоталамических структур, отвечающих за взаимодействие температурных, дыхательных, сердечно-сосудистых реакций, а также эмоциональных и поведенческих. Нейровегетативные, сосудистые, психические и эндокринно-метаболические нарушения, возникающие в результате потери активности яичников, очень схожи с симптомами пост-COVID-синдрома [5, 10]. Вероятно, некоторые из этих симптомов имеют сходные патогенетические механизмы и связаны с реакцией центральной нервной системы на стресс, снижение уровня половых стероидов или действие вируса. Усиление указанных симптомов у женщин в периоде климактерия, перенесших коронавирусную инфекцию, отмечается разными авторами [11, 12].

Мы не выявили существенных различий в сывороточном уровне эстрадиола и ФСГ у женщин, перенесших COVID-19, и женщин, не переносивших данное заболевание. Большинство исследований свидетельствуют о том, что эндокринная система яичников, по-видимому, не подвергается серьезному поражению у большинства пациенток с COVID-19. Так, K. Li et al. [13] не обнаружили существенных различий в концентрациях половых гормонов у пациенток с COVID-19 и в контрольной группе, а анализ характера менструальных изменений не выявил существенных изменений в цикличности и объеме менструальных кровопотерь. В то же время I.C. Madendag et al. [14] отмечали изменения в регулярности менструальных циклов, которые связывают со специфическим иммунным ответом и воспалением. Представляется возможным предположить, что усиление перименопаузальных нарушений не связано с прогрессированием яичниковой недостаточности, а является результатом гипоталамической дисрегуляции. Механизмы, лежащие в основе развития патологии нервной системы при COVID-19, связаны с непосредственным действием вируса, нейровоспалением и системным воспалением [15, 16]. Эстрогены оказывают противовоспалительное действие на эндотелий сосудов путем ингибирования хемотаксиса лейкоцитов и образования активных форм кислорода и участвуют в работе клеточного/гуморального иммунитета [4]. Мы наблюдали значительное снижение симптомов на фоне МГТ, и в первую очередь ней-

**Таблица 2.** Показатели гемостаза в группах сравнения, М±m**Table 2.** Hemostasis parameters in comparison groups, M±m

Параметр Parameter	Группа 1, подгруппа 1А / Group 1, subgroup 1A		Группа 2 Group 2
	до МГТ / before HRT	через 3 мес. от начала МГТ / 3 months after HRT start	
Протромбиновый индекс, % / Prothrombin index, %	91,47±2,43	98,64±2,91	88,71±1,20
Протромбиновое время, с / Prothrombin time, s	14,20±0,32	13,27±0,45	11,83±0,10
Фибриноген, мг/дл / Fibrinogen, mg/dL	381,74±11,65	393,42±2,06*	321,63±12,44
АЧТВ, с / aPTT, s	26,83±0,60	25,65±1,11	24,34±0,44
D-димер, мкг/мл / D-dimer, µg/mL	0,73±0,09	0,59±0,001*	0,35±0,01

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателем до лечения.

Note. HRT, hormone replacement therapy; aPTT, activated partial thromboplastin time. \*  $p < 0.05$  when comparing the results in the group before and after treatment.

ровегетативных. Это согласуется с исследованиями, также подтверждающими, что применение экзогенных эстрогенов у перенесших COVID-19 в перименопаузе показывает клиническую эффективность [17, 18]. Циклическая МГТ с использованием трансдермальных эстрогенов значительно улучшает качество жизни женщин и уменьшает риски атипичных маточных кровотечений. Однако возможная прокоагулянтная активность экзогенных эстрогенов, особенно пероральных, заставляет с осторожностью подходить к методу терапии и, согласно современным рекомендациям, рассматривать трансдермальный путь введения эстрогенов как более безопасный в ситуациях, связанных с возобновлением или началом МГТ у больных после коронавирусной инфекции [19]. Согласно мнению исследователей [20] коагулопатия при COVID-19 ассоциирована с системной дисфункцией эндотелия, поэтому риск тромбоэмболических осложнений возрастает у лиц с длительной иммобилизацией и наличием сопутствующих заболеваний, при которых имеет место дисфункция эндотелия (сахарный диабет и др.). Нами показано наличие у пациенток неблагоприятного коморбидного фона — высокая частота сахарного диабета, сердечно-сосудистых и ряда других заболеваний. Ограничения в применении МГТ в первую очередь возникают из-за большого количества сопутствующих заболеваний и связанных с ними гемостазиологических рисков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перименопаузальные нарушения у женщин, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, протекают с выраженными нейровегетативными, психоэмоциональными и метаболическими симптомами. Циклическая МГТ с использованием трансдермальных эстрогенов значительно улучшает качество жизни женщин. Одновременно неблагоприятный коморбидный фон, наблюдаемый у этих женщин, может снижать действие гормональной терапии.

## Литература / References

- Kabi A., Mohanty A., Mohanty A.P., Kumar S. Post COVID-19 Syndrome: A Literature Review. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020;31(24):289–295. DOI: 10.9734/jammr/2020/v32i2430781.
- NICE. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188> (access date: 02.04.2024).
- Garg R., Agrawal P., Gautam A. et al. COVID-19 Outcomes in Postmenopausal and Perimenopausal Females: Is Estrogen Hormone Attributing to Gender Differences? *J Midlife Health*. 2020;11(4):250–256. DOI: 10.4103/jmh.jmh\_287\_20.

- Якушевская О.В., Юренина С.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(1):78–83. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83.
- Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic. *Doctor.Ru*. 2021;20(1):78–83 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83.
- Gjelsvik B., Rosvold E.O., Straand J. et al. Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results from the Norwegian Hordaland Women's Cohort study. *Maturitas*. 2011;70(4):383–390. DOI: 10.1016/j.maturitas.2011.09.011.
- Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. Климактерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник*. 2017;1(53):7–15.
- Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. Climacteric syndrome: current status of the issue (literature review). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2017;1(53):7–15 (in Russ.).
- Ramírez I., De la Viuda E., Baquedano L. et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020;137:57–62. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.04.019.
- Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.; board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*. 2020;138:76–77. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.022.
- Gibson C.M., Spyropoulos A.C., Cohen A.T. et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH Open*. 2017;1(1):e56–e65. DOI: 10.1055/s-0037-1603929.
- Takahashi T.A., Johnson K.M. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):521–534. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.01.006.
- Navas-Otero A., Calvache-Mateo A., Martín-Núñez J. et al. Characteristics of Frailty in Perimenopausal Women with Long COVID-19. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(10):1468. DOI: 10.3390/healthcare11101468.
- Fernández-de-Las-Peñas C., Martín-Guerrero J.D., Pellicer-Valero Ó.J. et al. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J Clin Med*. 2022;11(2):413. DOI: 10.3390/jcm11020413.
- Li K., Chen G., Hou H. et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):260–267. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020.
- Madendag I.C., Madendag Y., Ozdemir A.T. COVID-19 disease does not cause ovarian injury in women of reproductive age: an observational before-and-after COVID-19 study. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(1):153–158. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.03.002.
- Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69. DOI: 10.1186/s13195-020-00640-3.
- Muccioli L., Pensato U., Cani I. et al. COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation. *Ann Neurol*. 2020;88(4):860–861. DOI: 10.1002/ana.25855.

17. Pertyńska-Marczewska M., Pertyński T. Premenopausal and postmenopausal women during the COVID-19 pandemic. *Prz Menopauzalny*. 2022;21(3):200–206. DOI: 10.5114/pm.2022.118695.
18. Stewart S., Newson L., Briggs T.A. et al. Long COVID risk — a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11:100242. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100242.
19. Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.; board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*. 2020;138:76–77. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.022.
20. Ramírez I., De la Viuda E., Baquedano L. et al. The thromboembolic risk in covid-19 women under hormonal treatment group. *Maturitas*. 2020;138:78–79. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.021.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Иргашева Севара Уткуровна** — д.м.н., ведущий специалист Учебного отдела ГУ «РСПМЦЗМуР»; 100124, Узбекистан, г. Ташкент, ул. М. Улугбека, д. 132; ORCID iD 0000-0002-4290-6447.

**Надирханова Наталья Сураатовна** — д.м.н., директор ГУ «РСПМЦЗМуР»; 100124, Узбекистан, г. Ташкент, ул. М. Улугбека, д. 132; ORCID iD 0000-0002-2270-1960.

**Азамкулова Нозима Одилжоновна** — базовый докторант ГУ «РСПМЦЗМуР»; 100124, Узбекистан, г. Ташкент, ул. М. Улугбека, д. 132; ORCID iD 0000-0003-3558-0829.

**Контактная информация:** Азамкулова Нозима Одилжоновна, e-mail: doctor.azamkulova@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 31.01.2024.**

**Поступила после рецензирования 26.02.2024.**

**Принята в печать 22.03.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Sevara U. Irgasheva** — Dr. Sc. (Med.), Leading Specialist of the Educational Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health; 132, M. Ulugbek str., Tashkent, 100124, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-4290-6447.

**Natalia S. Nadirkhanova** — Dr. Sc. (Med.), Director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health; 132, M. Ulugbek str., Tashkent, 100124, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-2270-1960.

**Nozima O. Azamkulova** — C. Sc. (Med.), Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health; 132, M. Ulugbek str., Tashkent, 100124, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0003-3558-0829.

**Contact information:** Nozima O. Azamkulova, e-mail: doctor.azamkulova@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 31.01.2024.**

**Revised 26.02.2024.**

**Accepted 22.03.2024.**



## ОЧНЫЙ ФОРМАТ

26–28 ИЮНЯ  
2024 ГОДА



ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА  
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

XVII РЕГИОНАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

# Мать и Дитя

## г. Волгоград

ПЛОЩАДЬ ПАВШИХ БОРЦОВ, Д. 1

ФГБОУ ВО «ВОЛГОГРАДСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Подробнее на сайте  
[mother-child.ru](http://mother-child.ru)  
и [medievent.ru](http://medievent.ru)





DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-5

# Возможности коррекции гормонального статуса, репродуктивной функции и нейровегетативных расстройств у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников

А.В. Хардигов<sup>1</sup>, О.А. Нетяга<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия<sup>2</sup>ООО «Медассист-К», Курск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** состояние репродуктивного здоровья женщин в современных условиях имеет тенденцию к ухудшению. Одной из проблем является снижение овариального резерва, проявляющееся в виде преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), которая инициирует проблему бесплодия, с одной стороны, и проблему преждевременной менопаузы со всеми сопутствующими ей социально-психологическими аспектами — с другой.

**Цель исследования:** изучить терапевтические возможности препарата полипептидов эпифиза крупного рогатого скота при ПНЯ и ановуляторной форме бесплодия у пациенток 30–45 лет.

**Материал и методы:** в исследование включены 40 женщин в возрасте 30–45 лет с индексом массы тела 18,5–29,9 кг/м<sup>2</sup> с признаками ПНЯ, определявшейся по следующим показателям: концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)  $\geq 12$  МЕ/л, антимюллерова гормона (АМГ) 0,2–1,2 нг/мл; количество антральных фолликулов  $\leq 5$  при ультразвуковом исследовании (УЗИ) на  $7 \pm 2$  день менструального цикла; снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови, а также с ановуляторной формой бесплодия длительностью 1 год — 5 лет или с неудачными попытками ЭКО. Когорта женщин была рандомизирована на 2 группы по 20 человек: Пациентки основной группы в течение двух менструальных циклов получали препарат для менопаузальной гормональной терапии (МГТ), содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, внутрь по 1 таблетке в сутки в циклическом режиме с 1-го по 28-й день и препарат полипептидов эпифиза крупного рогатого скота — лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с 5-го по 14-й день цикла. Пациентки контрольной группы в течение двух менструальных циклов получали только препарат МГТ в том же режиме. В ходе исследования в обеих группах оценивали динамику толщины эндометрия и роста фолликула, маркеры овуляции (желтое тело), концентрацию лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, эстрадиола и АМГ, количество пациенток с нормализовавшимся менструальным циклом и спонтанно наступившей беременностью.

**Результаты исследования:** в основной группе имело место статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) относительно исходных значений снижение уровней ФСГ и ЛГ, увеличение концентрации эстрадиола, увеличение количества антральных фолликулов, толщины эндометрия, тогда как в контрольной группе аналогичная динамика показателей была статистически незначима. Кроме того, в основной группе отмечено полное купирование нейровегетативных симптомов, в 6 (30%) наблюдениях — восстановление овуляторного цикла. Не зарегистрировано побочных реакций и осложнений при использовании изучаемого препарата.

**Заключение:** полученные результаты свидетельствуют об эффективности препарата полипептидов эпифиза крупного рогатого скота в лечении пациенток с ПНЯ и ановуляторной формой бесплодия и позволяют рекомендовать разработанную схему лечения к практическому применению.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** преждевременная недостаточность функции яичников, фолликулостимулирующий гормон, антимюллеров гормон, бесплодие, ановуляция, менопаузальные расстройства.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хардигов А.В., Нетяга О.А. Возможности коррекции гормонального статуса, репродуктивной функции и нейровегетативных расстройств у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):116–122. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-5.

## Correction of hormonal status, reproductive function and neurovegetative disorders in female patients with primary ovarian insufficiency

A.V. Khardikov<sup>1</sup>, O.A. Netyaga<sup>2</sup><sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation<sup>2</sup>Medassist-K LLC, Kursk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** nowadays reproductive health condition tends to worsen. One of the problems is a decrease in the ovarian reserve, manifested in the form of premature ovarian insufficiency (POI), which initiates the infertility problem on the one hand, and the issue of premature menopause with all its accompanying socio-psychological aspects on the other.

**Aim:** to study the therapeutic possibilities of the bovine epiphyseal cartilage polypeptide in POI and anovulation in female patients aged 30–45 years old.

**Patients and Methods:** the study included 40 female patients aged 30–45 years with a BMI of 18.5–29.9 kg/m<sup>2</sup> and POI signs, determined by the following indicators: follicle-stimulating hormone (FSH) concentration  $\geq 12$  IU/L; anti-müllerian hormone (AMH) 0.2–1.2 ng/mL; antral follicle count (AFC)  $\leq 5$  during ultrasound on the 7<sup>th</sup>±2 day of the menstrual cycle; decreased serum estradiol concentration and anovulation lasting 1 to 5 years or with failed IVF.

The female cohort was randomized into 2 groups of 20 persons: for two menstrual cycles, the main group received a drug for menopausal hormone therapy (MHT) containing 2 mg of estradiol and 10 mg of progesterone (per os 1 tablet daily in a cyclic regimen from day 1 to day 28) and the bovine epiphyseal cartilage polypeptide (lyophilizate for the preparation of a solution for intramuscular administration, 10 mg intramuscularly daily for 10 days from the 5<sup>th</sup> to the 14<sup>th</sup> day of the cycle). The control group received only MHT in the same regimen for two menstrual cycles. During the study, the changes of endometrial thickness and follicle growth, ovulation markers (corpus luteum), FSH, estradiol and AMH concentrations, the number of female patients with a normalized menstrual cycle and spontaneous conception were evaluated in both groups.

**Results:** in the main group there was a statistically significant ( $p < 0.05$ ) decrease in FSH and luteinizing hormone (LH) levels relative to the baseline, an increase in estradiol concentration, an increase in the AFC and endometrial thickness, whereas the similar indicator changes were statistically insignificant in the control group. Besides, complete relief of neurovegetative symptoms was noted in the main group, and restoration of the ovulatory cycle was observed in 6 (30%) cases. There were no adverse events or complications during the drug regimen.

**Conclusion:** the results obtained indicated the efficacy of the bovine epiphyseal cartilage polypeptide in the treatment of female patients with POI and anovulation and allowed to recommend the developed treatment regimen for practical use.

**KEYWORDS:** premature ovarian insufficiency, follicle-stimulating hormone, anti-müllerian hormone, infertility, anovulation, menopausal disorders.

**FOR CITATION:** Khardikov A.V., Netyaga O.A. Correction of hormonal status, reproductive function and neurovegetative disorders in female patients with primary ovarian insufficiency. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(2):116–122 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-5.

## ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях наблюдается изменение парадигмы репродуктивного поведения женщин: преобладающей целью становится карьера, завоевание и повышение социального статуса. Создание семьи и рождение детей откладывается на более поздние сроки, и обычно это возраст старше 30, а нередко и 35 лет. В то же время состояние репродуктивного здоровья в современных условиях имеет тенденцию к ухудшению. Одной из важных проблем является преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), которая инициирует проблему бесплодия, с одной стороны, и проблему преждевременной менопаузы со всеми сопутствующими ей социально-психологическими аспектами — с другой. По данным литературы [1–3], популяционная частота ПНЯ составляет 1,5%, а в группе пациенток с вторичной аменореей данный показатель достигает 10%. Возможными причинами ПНЯ могут быть генетические и хромосомные дефекты, повреждение фолликулов в детском, подростковом и раннем репродуктивном возрасте, воспалительные процессы, аутоиммунные нарушения, соматическая патология, социальные факторы, ятрогении и др. [1, 4, 5]. Тем не менее научно обоснованной теории патогенеза идиопатической ПНЯ до настоящего времени не сформировано. Важность проблемы заключается также и в том, что ранняя (40–45 лет) менопауза является фактором, увеличивающим заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии, частоту развития эндокринных расстройств (сахарного диабета в первую очередь), метаболических нарушений, остеопороза, депрессий и других психологических и психических нарушений [1, 2, 6–10].

Основным методом лечения менопаузальных расстройств является гормональная, по сути симптоматическая, терапия, в сочетании с симптоматическим лечением наиболее выраженных клинических проявлений и сопутствующих заболеваний с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, витаминов, препаратов кальция, препаратов цимицифуги, немедикаментозных методов терапии<sup>1</sup>. Однако при назначении мено-

паузальной гормонотерапии (МГТ) необходимо учитывать противопоказания, существующие у многих пациенток, что в определенной степени ограничивает ее применение. А необходимость использования нескольких препаратов одновременно не только снижает комплаентность, но и повышает риск возникновения побочных реакций. Клинические рекомендации Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины»<sup>1</sup> рекомендуют также использование полипептидов эпифиза крупного рогатого скота, учитывая имеющиеся данные об их положительном влиянии не только на купирование нейровегетативных симптомов, но и на функцию яичников и фертильность у пациенток с ранней менопаузой. Однако там же<sup>1</sup> подчеркивается необходимость проведения дальнейших исследований по оценке эффективности данного препарата у различных категорий пациенток, что и стало основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования:** изучить терапевтические возможности препарата полипептидов эпифиза крупного рогатого скота при ПНЯ и ановуляторной форме бесплодия у пациенток 30–45 лет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включали женщин европеоидной расы в возрасте 30–45 лет с индексом массы тела (ИМТ) в пределах 18,5–29,9 кг/м<sup>2</sup> с ановуляторной формой бесплодия продолжительностью от 1 года до 5 лет или с неудачными попытками ЭКО (3 пациентки, включенные в основную группу, и 1 — в контрольную) с признаками овариальной недостаточности, определявшейся по следующим показателям: концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)  $\geq 12$  МЕ/л, антимюллерова гормона (АМГ) 0,2–1,2 нг/мл; количество антральных фолликулов  $\leq 5$  при ультразвуковом исследовании (УЗИ) на 7±2 день менструального цикла; снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови в эти же дни цикла. Основной причиной обращения к врачу стало психологическое неприятие пациентками

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2) (дата обращения: 21.02.2024).

факта, что их репродуктивный потенциал исчерпан и наступил преждевременный или ранний (до 45 лет) менопаузальный период. По данным обследования женщины не имели противопоказаний к назначению МГТ.

**Критерии невключения** в исследование: наличие клинически значимых отклонений при гинекологическом осмотре во время скрининга, включающих следующие, но не ограничивающихся ими: аномальные маточные кровотечения невыявленной этиологии, кровотечения из половых путей в период скрининга по данным гинекологического осмотра или анамнеза; субмукозная миома матки или множественные узлы другой локализации более 3 см в диаметре при УЗИ; патология эндометрия: гиперплазия, полипы, хронический эндометрит (структурные изменения по результатам УЗИ и/или аспирационной биопсии эндометрия с иммуногистохимическим исследованием на CD138) на момент скрининга; беременность или период грудного вскармливания; клинически значимые отклонения основных жизненно важных показателей (частота сердечных сокращений, артериальное давление (АД), частота дыхания, температура тела), которые, по мнению исследователя, могут негативно повлиять на результаты исследования; клинически значимые отклонения по данным лабораторных исследований во время скрининга, а также превышение нормальных значений (верхней границы нормы) в период скрининга уровней АСТ, АЛТ или общего билирубина в 1,5 раза; ИМТ более 35,0 кг/м<sup>2</sup>; сахарный диабет 1 типа и другие эндокринные или системные заболевания, потенциально оказывающие влияние на физиологию репродукции человека; снижение овариального резерва, в том числе ПНЯ, диагностированная более чем за 5 лет до включения в исследование; мужской фактор бесплодия; женское бесплодие трубного (МКБ-10/N97.1), маточного (МКБ-10/N97.2) и/или цервикального (МКБ-10/N97.3) происхождения; генетические факторы бесплодия; эндокринные причины бесплодия: гипогонадотропная гипогонадотропная гипогонадотропная гипогонадизм, гипопитуитаризм; синдром поликистозных яичников; гиперпролактинемия (концентрация пролактина в сыворотке крови >550 мЕд/л (27 нг/мл) в двух пробах при нормальном содержании макропролактина либо концентрация пролактина в сыворотке крови >5000 мЕд/л (250 нг/мл) при однократном определении вне зависимости от содержания макропролактина); наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний за исключением компенсированного (тиреотропный гормон от 0,4 до 4,2 мкМЕ/мл) аутоиммунного тиреоидита; инсулинотерапия; острые воспалительные заболевания в течение 3 нед. от момента полного выздоровления до периода скрининга; проводимая гормональная терапия (в том числе кортикостероиды, эстрогены, гестагены) за 8 нед. до скрининга; онкологические заболевания любой локализации; рак молочной железы в анамнезе или по результатам скрининга; результаты цитологического исследования ASCUS, любая степень CIN или *carcinoma in situ* по данным лаборатории при скрининге, проведенном не ранее чем за 6 мес. до включения в исследование; эпилепсия, деменция или болезнь Альцгеймера по данным анамнеза на момент скрининга; наличие в анамнезе или выявление в период скрининга клинически значимой патологии, в том числе, но не ограничиваясь ею: нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, аритмии, требующей медикаментозной терапии, застойной сердечной недостаточности III

или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации в течение 1 года до скрининга, неконтролируемой гипертензии, травм головного мозга, инсульта или транзиторной ишемической атаки в течение 12 мес. до скрининга, почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), печеночной недостаточности тяжелой и средней степени тяжести; участие пациентки в другом клиническом исследовании; применение любых экспериментальных препаратов или экспериментальных устройств медицинского назначения в течение 3 мес. или в течение периода времени, равного пяти периодам полувыведения препарата, до первого введения исследуемого препарата (в зависимости от того, какой из этих сроков более длительный); наличие любых других патологий, которые, по мнению исследователя, являются противопоказанием для участия в исследовании (т. е. могут негативно повлиять на состояние пациентки в случае ее участия в исследовании), могут помешать проведению процедур, применяемых в исследовании, или повлиять на интерпретацию результатов исследования; курение.

**Критерии исключения** из исследования: решение исследователя об исключении пациентки в интересах самой пациентки; ошибочное включение (нарушение критериев включения и невключения); решение исследователя исключить пациентку из исследования вследствие серьезного отклонения/нарушения протокола; серьезная нежелательная реакция; любая нежелательная реакция, требующая наблюдения, проведения процедур и/или медикаментозного лечения, не разрешенных протоколом настоящего исследования; отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании или ее недисциплинированность; неявка пациентки на визит или потеря связи с ней.

На начальном этапе был проведен скрининг для отбора пациенток. После оценки соответствия критериям включения и невключения в исследование были включены 40 женщин, ранее не получавших препараты МГТ. Женщины были рандомизированы на 2 группы по 20 человек. Пациентки основной группы в течение двух менструальных циклов получали препарат МГТ, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, внутрь по 1 таблетке в сутки в непрерывном циклическом режиме с 1-го по 28-й день (препарат содержит минимальное количество гормонов, не оказывающее депрессивного действия на функцию яичников, но способствующее циклическим изменениям эндометрия) и препарат полипептидов эпифиза рогатого скота (Пинеамин®) лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг (ООО «Герофарм», Россия) внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с 5-го по 14-й день менструального цикла.

В ходе исследования, продолжавшегося 60–70 дней, пациентки выполнили 5 визитов к врачу: на 1–4-й день, 15–23-й день, 29–32-й день (при подозрении на беременность проводили исследование крови на хорионический гонадотропин, при отсутствии беременности назначали 2-й курс лечения), 43–56-й день исследования и после его завершения (60–70-й день). В случае выявления при УЗИ формирования желтого тела на 21–23-й день менструального цикла после первого курса введения изучаемого препарата второй курс не проводили, и пациентка оставалась под наблюдением, в ином случае повторяли 28-дневный цикл комбинированной терапии. Пациентки контрольной группы в течение двух менструальных циклов получали только препарат МГТ по аналогичной схеме.

При возникновении побочных реакций, нарушений самочувствия, которые можно было связать с проводимым лечением, пациентка должна была немедленно обратиться к лечащему врачу.

В ходе исследования в обеих группах оценивали:

- ♦ динамику толщины эндометрия и роста фолликула, маркеры овуляции (желтое тело) на 15–16-й и 21–23-й дни менструального цикла по данным УЗИ, которое выполняли на аппарате Voluson E8 Logic;

- ♦ концентрацию ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, АМГ до лечения и в следующем цикле после окончания лечения по сравнению с исходным значением (как при наличии желтого тела, так и при его отсутствии после 2-го курса лечения);

- ♦ количество пациенток с нормализовавшимся менструальным циклом и спонтанно наступившей беременностью.

Все пациентки были должным образом информированы о методике, сроках и возможных побочных реакциях в процессе исследования и дали письменное согласие на участие в нем. Препарат назначали в соответствии с инструкцией<sup>2</sup> и показанием «нейровегетативные симптомы на фоне дефицита эстрогенов».

Переносимость препарата оценивали по отсутствию или появлению побочных реакций, а также каких-либо новых негативных субъективных и объективных изменений состояния или изменения результатов лабораторных исследований за пределами референтных значений.

Оценка безопасности проводилась по следующим параметрам:

1. Частота развития нежелательных явлений (НЯ) по данным субъективных жалоб, физикального обследования, показателей АД, лабораторных анализов (клинический и биохимический анализы крови).
2. Частота развития НЯ особого интереса: кровотечения из половых путей, формирование патологии эндометрия по результатам УЗИ.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Microsoft Excel 2016. При проверке показателей на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова — Смирнова распределение соответствовало нормальному, что позволило оценивать сравниваемые показатели с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту —  $37,3 \pm 2,3$  и  $36,1 \pm 2,5$  года в основной и контрольной группах соответственно, ИМТ —  $23,6 \pm 2,8$  и  $24,5 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p \geq 0,5$  в обоих случаях). Не выявлено статистически значимых различий между группами по исходным (до лечения) показателям концентраций ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола, толщины эндометрия, по количеству и размерам антральных фолликулов (табл. 1, 2). У всех пациенток, включенных в исследование, присутствовали нейровегетативные симптомы эстрогенной недостаточности различной степени выраженности в виде приливов, эпизодической головной боли, потливости, колебаний АД, нарушений сна, депрессии, раздражительности, снижения работоспособности, либидо.

После первого курса лечения в основной группе у всех (100%) женщин отмечено купирование вышеуказанных нейровегетативных симптомов, в то время как в контрольной группе 16 (80%) пациенток отметили существенное снижение выраженности симптоматики, только у 4 (20%) симптомы полностью купировались. После двух курсов лечения нейровегетативные симптомы у пациенток основной группы отсутствовали. В контрольной группе полное купирование симптомов констатировали в 17 (85%) наблюдениях, сохранение слабовыраженных нейровегетативных нарушений — в 3 (15%).

При оценке динамики показателей гормонального статуса установлено, что в основной группе имело место статистически значимое ( $p \leq 0,05$ ) относительно исходных значений снижение уровней ФСГ и ЛГ, а также увеличение концентрации эстрадиола, тогда как в контрольной группе снижение концентраций ФСГ, ЛГ и увеличение концентрации эстрадиола были статистически незначимыми. При отсутствии исходных межгрупповых различий по этим параметрам изменение в основной группе было существенно более выраженным, чем в контрольной группе ( $p \leq 0,05$ ) (см. табл. 1).

Концентрация АМГ до лечения практически не различалась в сравниваемых группах ( $p \geq 0,5$ ), после завершения курса терапии отмечено несущественное увеличение его концентрации в обеих группах, при этом также не было достоверных различий в концентрации АМГ между группами после лечения ( $p \geq 0,5$ ). Однако представляет интерес следующее: беременность наступила у пациенток, получавших Пинеамин<sup>®</sup>, при исходном уровне АМГ 0,94 и 0,49 нг/мл, а восстановление овуляторного цикла (визуализация желтого тела при УЗИ) наблюдалось у четырех пациенток с исходной концентрацией АМГ 0,76–0,90 нг/мл. У этих же пациенток после лечения отмечен рост уровня АМГ на 9,7–38,8%. При анализе индивидуальных изменений показателей АМГ у остальных 14 пациенток основной группы установлено, что в 11 случаях наблюдался рост его концентрации на 5–33,3%, в двух — уровень АМГ практически не изменился, а в одном — отмечено незначительное снижение его концентрации после курса лечения, что позволяет предположить наличие нескольких механизмов, влияющих на концентрацию АМГ в организме.

Увеличение концентрации эстрадиола в основной группе оказало положительное влияние на пролиферацию эндометрия: после лечения толщина эндометрия по данным УЗИ достоверно увеличилась у пациенток основной группы ( $p \leq 0,05$ ) и практически не изменилась в контрольной группе ( $p \geq 0,5$ ). Количество антральных фолликулов также значительно увеличилось у пациенток, получавших комбинированную терапию ( $p \leq 0,05$ ), и практически не изменилось при использовании только препарата МГТ (см. табл. 2).

У четырех пациенток основной группы во втором цикле терапии отмечено формирование желтого тела, а еще в двух случаях наступила естественная запланированная беременность, т. е. восстановление двухфазного менструального цикла имело место в 30% наблюдений. При использовании монотерапии препаратом МГТ ни в одном случае желтое тело не обнаружено.

В ходе исследования, а также после его завершения не зарегистрировано НЯ или осложнений. Все пациентки оценили переносимость Пинеамина как отличную.

<sup>2</sup> Листок-вкладыш — информация для пациента. Пинеамин<sup>®</sup>, 10 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=82e79524-baa5-4e12-8c00-2d50ddf4c259](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=82e79524-baa5-4e12-8c00-2d50ddf4c259) (дата обращения: 29.02.2024).

**Таблица 1.** Динамика показателей гормонального профиля у пациенток групп наблюдения**Table 1.** Changes in hormonal profile indicators in female patients of the study groups

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group
<b>ФСГ, ЕД/л / FSH, IU/L</b>		
до лечения / before treatment	26,55±5,12	27,19±5,23
после лечения / after treatment	12,23±4,74* (n=18)**	18,68±5,11
<b>ЛГ, ЕД/л / LH, IU/L</b>		
до лечения / before treatment	12,49±2,01	13,54±2,17
после лечения / after treatment	7,34±1,22* (n=18)**	10,17±1,75
<b>АМГ, нг/мл / AMH, ng/ml</b>		
до лечения / before treatment	0,78±0,21	0,72±0,23
после лечения / after treatment	0,91±0,23	0,76±0,22
<b>Эстрадиол, пкмоль/л / Estradiol, pmol/L</b>		
до лечения / before treatment	11,42±2,83	10,94±3,11
после лечения / after treatment	25,77±4,54* (n=18)	16,08±4,92

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* —  $p \leq 0,05$  при сравнении результатов в группе до и после лечения; \*\* — не включены результаты исследования двух пациенток основной группы с наступившей беременностью.

**Note.** FSH — follicle-stimulating hormone, LH — luteinizing hormone, AMH — anti-mullerian hormone.

Here and in the Table 2: \* —  $p < 0.05$  when comparing the results in the group before and after treatment; \*\* — the study results of two female patients with pregnancy of the main group are not included.

**Таблица 2.** Динамика толщины эндометрия, количества и размеров антральных фолликулов у пациенток исследуемых групп**Table 2.** Changes of endometrial thickness, antral follicle count in female patients of the study groups

Показатель / Indicator	Основная группа / Main group	Контрольная группа / Control group
<b>Толщина эндометрия, мм / Endometrial thickness, mm</b>		
до лечения / before treatment	4,1±1,3	4,3±1,2
после лечения / after treatment	9,1±1,7* (n=18)**	5,8±1,2
<b>Количество антральных фолликулов / Antral follicle count</b>		
до лечения / before treatment	3,4±0,4	3,6±0,2
после лечения / after treatment	6,7±0,5* (n=18)**	3,7±0,3

При объективном и лабораторном контроле не было выявлено патологических отклонений исследуемых параметров.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время причины идиопатической ПНЯ остаются недостаточно изученными, что делает крайне сложной разработку патогенетических подходов к терапии данного состояния. Одним из возможных звеньев патогенеза может быть окислительный стресс и его повреждающее действие на клетки гранулы яичника, что ведет к преждевременной гибели фолликулов. Эндогенный мелатонин может снижать степень выраженности окислительного стресса путем регулирования баланса окислителей и антиоксидантов, кроме того, он может принимать непосредственное участие в фолликулогенезе путем воздействия на сигнальный путь Hippo [11, 12]. Препарат Пинеамин® представляет собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота, и относится к классу нейропептидных блокаторов вазомоторных триггеров [13]. Один из механизмов действия препарата заключается в возможности увеличения функциональной активности пинеалоцитов и, как следствие, увеличения продукции и экскреции эндогенного мелатонина, что в свою очередь приводит к увеличению синтеза гонадотропинингибирующего гормона, сни-

жающего активность KNDy-, NK3 и KISS-нейронов [11, 14, 15]. Результаты нашего исследования показали эффективность данного препарата в коррекции функции яичников: выявлено достоверное снижение продукции ФСГ, ЛГ; увеличение количества антральных фолликулов, концентрации эстрогенов; активация роста эндометрия; достигнуто восстановление двухфазного менструального цикла: в двух случаях наступила беременность при безуспешном предшествующем лечении бесплодия, еще у четырех пациенток визуализировалось желтое тело. Достигнут 100% клинический эффект в лечении нейровегетативных симптомов. Полученные результаты согласуются с данными других исследований эффективности данного препарата как в лечении ПНЯ, так и в коррекции нейровегетативных симптомов [6, 16, 17]. В нашем исследовании препарат применялся в первой фазе искусственно созданного цикла, однако сравнение результатов различных исследований позволяет предположить, что действие препарата эффективно проявляется при его введении как в первой, так и во второй фазе искусственно созданного цикла [6, 16].

В проведенном клиническом исследовании не выявлено существенного увеличения уровня АМГ в основной группе, однако разнородность изменения его концентрации после курса лечения от снижения на 3,5% до роста на 33,3% свидетельствует, с одной стороны, об эффективности Пинеамина в ряде случаев, а с другой — о возможности существо-

вания различных патогенетических механизмов, ведущих к снижению продукции эндогенного мелатонина или нарушению его активности, метаболизма и, как следствие, отсутствию эффекта от применения препарата. Известно, что АМГ вырабатывается клетками гранулезы преантральных и антральных фолликулов и играет важную роль в фолликулогенезе, участвуя в инициации роста фолликулов и регулируя порог чувствительности к ФСГ [18]. Установлено, что на концентрацию АМГ могут оказывать влияние многие факторы: выявлена прямая зависимость между уровнем АМГ в сыворотке крови и концентрацией 25-гидроксивитамина D [18]. Установлена связь между степенью выраженности дисменореи, регулярностью менструального цикла и концентрацией АМГ [18, 19], уровень АМГ часто повышен у женщин с синдромом поликистозных яичников [20]. При эндометриозе его уровень также может быть изменен [21]. Имеются данные о возможных вариациях концентрации АМГ в разные дни менструального цикла [22]. Поэтому нельзя исключить положительного влияния Пинеамина на продукцию АМГ — необходимо проведение дальнейших исследований по влиянию данного препарата на концентрацию АМГ у различных групп пациенток.

Доказана эффективность Пинеамина в коррекции нейровегетативных менопаузальных симптомов [6, 17]. Проведенное исследование подтвердило его клиническую эффективность в купировании нейровегетативных симптомов гипоестрогении у пациенток репродуктивного возраста с ПНЯ: во-первых, субъективной оценкой пациенток, во-вторых, достоверным увеличением концентрации эстрогенов по сравнению с контрольной группой. В исследование были включены женщины 30–45 лет, т. е. среднего и позднего репродуктивного возраста. Положительная динамика показателей у пациенток основной группы связана с воздействием Пинеамина на функцию эндокринных желез и активацией выработки собственных гормонов. Отсутствие положительной динамики в восстановлении гормонального баланса у пациенток контрольной группы можно объяснить замещающим (т. е. симптоматическим) действием препарата, компенсирующим дефицит гормонов в организме без активирующего действия на продукцию собственных гормонов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного нами исследования доказывают, что использование препарата полипептидов эпифиза рогатого скота (Пинеамин®) внутримышечно ежедневно в течение 10 дней с 5-го по 14-й день менструального цикла в сочетании с эстроген-гестагенным препаратом в непрерывном циклическом режиме в течение двух менструальных циклов у пациенток с ановуляторной формой бесплодия оказывает выраженный терапевтический эффект, заключающийся в купировании нейровегетативных симптомов, снижении концентраций ФСГ и ЛГ, активации фолликулогенеза (увеличение количества антральных фолликулов), следствием чего стали увеличение концентрации эстрадиола и активация пролиферативной фазы в эндометрии. У шести пациенток восстановился овуляторный цикл: в двух случаях наступила беременность, а еще в четырех — при УЗИ обнаруживалось желтое тело. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности препарата Пинеамин® в лечении пациенток с ПНЯ и ановуляторной формой бесплодия и позволяют рекомендовать разработанную схему лечения к практическому применению. ▲

## Литература / References

1. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Побединская О.С. Современные технологии в лечении больных с синдромом преждевременного истощения яичников. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2015;3:126–136.
2. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Pobedinskaya O.S. Modern technologies in treatment of patients with premature ovarian failure. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2015;3:126–136 (in Russ.).
3. Прилепская В.Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии. *РМЖ*. 2017;2:105–108.
4. Prilepskaya V.N. Climacteric syndrome: novel modalities for menopausal therapy. *RMJ*. 2017;2:105–108 (in Russ.).
5. Badawy A., Goda H., Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod BioMed Online*. 2007;15(2):215–219.
6. Позднякова А.А., Жахур Н.А., Ганичкина М.Б., Марченко Л.А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство и гинекология*. 2015;7:26–32.
7. Pozdnyakova A.A., Zhakhur N.A., Ganichkina M.B., Marchenko L.A. Novelty in the treatment of infertility in premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;7:26–32 (in Russ.).
8. Борис Е.Н., Суменко В.В., Онищик Л.Н., Сербенюк А.В. Современный подход в лечении преждевременного истощения яичников. *Здоровье женщины*. 2012;4(70):125–131.
9. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Терапевтические возможности в коррекции вегетативных нарушений и ановуляции при преждевременной недостаточности яичников. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(5):61–67. DOI: 10.17116/2313-7347/rosakush.20191905161.
10. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. Therapeutic possibilities in the correction of vegetative disorders and anovulation in case of premature ovarian insufficiency. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(5):61–67 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191905161.
11. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767–776. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
12. Anagnostis P., Christou K., Artzouchaltzi A.M. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41–50. DOI: 10.1530/EJE-18-0602.
13. Ruan J., Scaly J., Carriery I. et al. Impact of premature menopause on cognitive function of later life. *BJOG*. 2014;121:1729–1739. DOI: 10.1111/1471-0528.12828.
14. Georgakis M.K., Kalogirou E.I., Diamantaras A.A. et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:224–243. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.08.003.
15. Qi M.K., Sun T.C., Yang L.Y. et al. Therapeutic effect of melatonin in premature ovarian insufficiency: Hippo pathway is involved. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:3425877. DOI: 10.1155/2022/3425877.
16. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. Нарушения мелатонинового статуса в гинекологической практике: Патогенетические аспекты и терапевтические возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(6):48–53. DOI: 10.17116/rosakush.20222206148.
17. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S. Melatonin status disorders in gynecological practice: pathogenetic aspects and therapeutic possibilities. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(6):48–53 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20222206148.
18. Гинекология: Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.Н., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
19. Gynecology: National leadership. Savelyeva G.N., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
20. Moore A.M., Coolen L.M., Porter D.T. et al. KNDy cells revisited. *Endocrinology*. 2018;159(9):3219–3224. DOI: 10.1210/en.2018-00389.
21. Tsutsui K., Ubuka T. How to contribute to the progress in neuroendocrinology: Discovery of GnIH and progress of GnIH research. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;12(9):662. DOI: 10.3389/fendo.2018.00662.
22. Бурова Н.А., Селезнева Т.А., Аболонина О.В. Новый терапевтический подход в лечении преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(1):10–15. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-10-15.
23. Burova N.A., Selezneva T.A., Abolonina O.V. Novel treatment approach to the premature ovarian failure in women of reproductive age with pelvic inflammatory disease. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(1):10–15 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-10-15.

17. Юренева С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Т.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат пинеамин, у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):86–94. DOI: 10.17116/rosakush.20202002186. Yureneva S.V., Ivanets T.Yu., Ermakova T.I., Averkova V.G. The results of an open-label comparative randomized controlled clinical trial of the use of combined treatment including Pineamin in postmenopausal women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(2):86–94 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20202002186.
18. Согоян Н.С., Козаченко И.Ф., Адамян Л.В. Роль антимюллера гормона в репродуктивной системе женщин. *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):37–42. DOI: 10.17116/repro201723137-42.
- Soghoian N.S., Kozachenko I.Ph., Adamyan L.V. The role of AMH in the reproductive system of women (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):37–42 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201723137-42.
19. Dennis N.A., Houghton L.A., Jouns G.T. et al. The level of serum anti-Mullerian hormone correlates with vitamin D in men and women, but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2450–2455. DOI: 10.1210/jc.2012-1213.
20. Homburg R., Ray A., Bhide P. et al. The relationship of anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013;28(4):1077–1083. DOI: 10.1093/humrep/det015.
21. Молотков А.С., Ярмолинская Н.И. Значение антимюллера гормона при наружном генитальном эндометриозе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(2):182–188. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164. Molotkov A.S., Yarmolinskaya M.I. A role of anti-Mullerian hormone in external genital endometriosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):182–188 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.164.
22. Hadlow N., Longhurst K., McClement A. et al. Variation of anti-Mullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertile Steril*. 2013;99(6):1791–1797. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.01.132.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Харди́ков Александр Владимирович** — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7394-4622.

**Нетьга Ольга Александровна** — врач акушер-гинеколог ООО «Медассист-К»; 305000, Россия, г. Курск, ул. Димитрова, д. 16; ORCID iD 0009-0001-6232-2887.

**Контактная информация:** Харди́ков Александр Владимирович, e-mail: area313@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 23.01.2024.**

**Поступила после рецензирования 15.02.2024.**

**Принята в печать 14.03.2024.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Alexander V. Khardikov** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kursk State Medical University; 3, K. Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7394-4622.

**Olga A. Netyaga** — obstetrician-gynecologist, "Medassist-K" LLC; 16, Dimitrov str., Kursk, 305000, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-6232-2887.

**Contact information:** Alexander V. Khardikov, e-mail: area313@mail.ru.

**There is no conflict of interest.**

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

**Received 23.01.2024.**

**Revised 15.02.2024.**

**Accepted 14.03.2024.**

**ПИНЕАМИН®**

ПЕРВЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ  
С PPG<sup>1</sup> КЛАСС-ЭФФЕКТОМ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫХ  
ПРЯВЛЕНИЙ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНА



- ВЫСОКАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ<sup>2</sup>
- ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ<sup>2</sup>
- ДЛИТЕЛЬНОЕ УДЕРЖАНИЕ ЭФФЕКТА<sup>3</sup>
- КОРОТКИЕ ИНЪЕКЦИОННЫЕ КУРСЫ<sup>4</sup>

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата ПИНЕАМИН®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ПИНЕАМИН®.

Регистрационное удостоверение: ЛП-№(001864)-(P)-RU)

Торговое наименование: ПИНЕАМИН®. Группировочное название: полипептиды эпифиза (шишковидной железы) крупного рогатого скота. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Фармакотерапевтическая группа: противоклимактерическое средство. Фармакодинамика: препарат оптимизирует эпифизарно-гипоталамические взаимоотношения, нормализует функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов. При исследовании препарата в популяции женщин в периоде постменопаузы было установлено достоверное уменьшение выраженности климактерических расстройств по данным индекса Куппермана за счет позитивного влияния препарата на нейровегетативные проявления климактерического синдрома. Показания к применению: нейровегетативные расстройства при климактерическом синдроме у женщин при наличии противопоказаний к проведению заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или отказе от ее проведения. Противопоказания: повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, метроррагия (кровянистые выделения из половых путей неясного генеза). Предраковые и злокачественные заболевания, в том числе эстрогензависимые опухоли органов репродуктивной системы и молочной железы. С осторожностью: препарат не оказывает влияния на концентрацию половых гормонов в плазме крови. Однако рекомендуется с осторожностью применять его при лейомиоме матки и эндометриозе. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: препарат не предназначен для применения при беременности и в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы: препарат вводят внутримышечно. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1–2 мл 0,5 %-го раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0,9%-го раствора натрия хлорида и вводят однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3–6 месяцев. Побочное действие. Редко: инфильтрат в месте внутримышечного введения препарата. Нечасто: кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола в крови. Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата. Передозировка: случаи передозировки не выявлены. Возможными симптомами передозировки препарата являются кровянистые выделения из влагалища, повышение концентрации эстрадиола в крови. В этих случаях необходимы отмена препарата, проведение симптоматической терапии. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: лекарственное взаимодействие с другими лекарственными средствами в настоящее время не выявлено. Несовместимость: раствор препарата ПИНЕАМИН® не рекомендуется смешивать с другими растворами. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту.

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

1. PPG: Polypeptides of Pineal Gland — полипептиды эпифиза (пинеальной железы).
2. Прилесаева В.Н., Богатова И.К., Радзинский В. Е. Новое в профилактике и терапии климактерического синдрома. *Гинекология*. 2016. № 1. С. 7–12. 3. РКИ № 2409 от 11.08.2010. Мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование терапевтической эффективности и безопасности препарата Пинеамин® (лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 10 мг) при нейровегетативных и психоэмоциональных проявлениях климактерического синдрома у женщин. 4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Рег. номер: ЛП-№(001864)-(P)-RU). 5. Юренева С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Е.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат Пинеамин®, у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(2): 86–94. 6. Ярмолинская М.И., Татарова Н.А., Касян В.Н., Петросян А.С. Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(2):91–101.



ГЕРОФАРМ



geropharm.com

Россия, 197046, г. Санкт-Петербург, ул. Чапаева 15, корп. 2Б, 6/4 (Сенатор, 9 этаж)  
Телефон: +7 (812) 703-79-75 (многоканальный), Факс: +7 (812) 703-79-76  
Телефон горячей линии: +7-800-333-43-76 (звонок по России бесплатный)  
www.geropharm.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-6

# Особенности применения витамина D в комплексе с менопаузальной гормональной терапией у женщин

Д.К. Мурадова<sup>1</sup>, А.Э. Эседова<sup>2</sup>, Ф.С. Мамедов<sup>2</sup>, Т.С. Магомедова<sup>2</sup><sup>1</sup>ООО «Центр медицины и диагностики «Мой доктор», Махачкала, Российская Федерация<sup>2</sup>ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** при оценке многочисленных популяционных исследований распространенности дефицита витамина D в различных этнических и возрастных группах обнаружена связь его дефицита с длительностью постменопаузы и возрастом. «Золотым стандартом» лечения менопаузальных расстройств, безусловно, является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в различных ее формах. По данным ряда авторов, добавление в состав комплексной терапии метаболитов витамина D может улучшить некоторые метаболические параметры и клинические исходы у пожилых женщин и в постменопаузе. Однако недостаточно данных о том, как метаболиты витамина D взаимодействуют с различными вариантами МГТ при назначении их в составе комплексной терапии.

**Цель исследования:** сравнительная оценка выраженности изменения уровня витамина D в сыворотке крови женщин на фоне применения различных форм МГТ.

**Материал и методы:** в исследование было включено 60 женщин в возрасте 45–55 лет в хирургической постменопаузе длительностью от 1 года до 5 лет. До начала исследования все пациентки имели дефицит витамина D (менее 20 нг/мл). В зависимости от рекомендованного вида МГТ пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек. В 1-й группе была назначена монотерапия эстрогенами трансдермально (17β-эстрадиол — гель для наружного применения). Во 2-й группе назначена комбинированная эстроген-гестагенная пероральная МГТ (1 мг 17β-эстрадиола + 5 мг дидрогестерона). Наряду с МГТ все пациентки получали колекальциферол (витамин D) в дозе 6000–8000 МЕ/сут в течение 8 нед.

**Результаты исследования:** на фоне комбинированной МГТ происходило более выраженное повышение уровня витамина D в сыворотке крови по сравнению с группой монотерапии — при равных дозах препаратов и при изначально одинаковом уровне недостаточности витамина.

**Заключение:** скрининг дефицита витамина D рекомендуется для всех пациенток перед назначением МГТ. При сниженном уровне витамина D предпочтение стоит отдавать комбинированным эстроген-гестагенным формам МГТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** менопауза, менопаузальная гормональная терапия, витамин D, колекальциферол.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мурадова Д.К., Эседова А.Э., Мамедов Ф.С., Магомедова Т.С. Особенности применения витамина D в комплексе с менопаузальной гормональной терапией у женщин. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):123–126. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-6.

## Vitamin D in combination with menopausal hormonal therapy in women

D.K. Muradova<sup>1</sup>, A.E. Esedova<sup>2</sup>, F.S. Mamedov<sup>2</sup>, T.S. Magomedova<sup>2</sup><sup>1</sup>LLC Center for Medicine and Diagnostics "My Doctor", Makhachkala, Russian Federation<sup>2</sup>Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** A multitude of population-based studies have investigated the prevalence of vitamin D deficiency in various ethnic and age groups, with a notable association observed between vitamin D deficiency and the duration of postmenopause and age. Menopausal hormonal therapy (MHT) is widely regarded as the gold standard for the treatment of menopausal disorders. The addition of vitamin D metabolites to complex therapy has been demonstrated to improve certain metabolic parameters and clinical outcomes in elderly and postmenopausal women. However, data on the interaction of vitamin D metabolites and different MHT options when administered together as part of complex therapy are scarce.

**Aim:** to compare the severity of changes in vitamin D serum levels in women receiving MHT.

**Patients and Methods:** the study included 60 women aged 45–55 years in surgical postmenopause (duration 1 to 5 years). Prior to the commencement of the study, all women were diagnosed with vitamin D deficiency, defined as a serum level below 20 ng/mL. The women were then divided into two groups, each comprising 30 individuals. Group 1 was prescribed 17β-estradiol transdermal gel, while group 2 was prescribed a combined oral estrogen-progestagen MHT (1 mg 17β-estradiol + 5 mg dydrogesterone). In addition to MHT, all women received colecalciferol (vitamin D) 6,000–8,000 IU/day for 8 weeks.

**Results:** women who received combined MHT exhibited a more pronounced increase in serum vitamin D levels than those who received monotherapy, despite receiving equal doses of drugs and presenting with similar baseline vitamin D deficiency.

**Conclusion:** it is recommended that all women undergo vitamin D deficiency screening prior to initiating MHT. In cases of low vitamin D levels, combined estrogen-progestagen MHT is the preferred option.

**KEYWORDS:** menopause, menopausal hormone therapy, vitamin D, colecalciferol.

**FOR CITATION:** Muradova D.K., Esedova A.E., Mamedov F.S., Magomedova T.S. Vitamin D in combination with menopausal hormonal therapy in women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(2):123–126 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-6.



## ВВЕДЕНИЕ

Менопауза и климактерические расстройства связаны с изменением уровня циркулирующих половых гормонов, чувствительности к инсулину, а также образа жизни и социальных привычек. В постменопаузе происходит снижение эстроген-прогестероновых протективных свойств и увеличивается частота сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, остеопороза и др. [1]. Гормональные колебания, чрезмерная защита кожи одеждой, малоподвижный образ жизни, использование солнцезащитного крема, изменения в составе жировых отложений и диета с дефицитом витамина D — все это в постменопаузе предрасполагает к его недостаточности [2, 3]. Способность кожи продуцировать витамин D уменьшается с возрастом, и по сравнению с молодыми людьми у пожилых она ниже в 3 раза [4, 5].

Основным источником витамина D является его эндогенное производство под воздействием солнечного света. Ультрафиолетовое излучение типа B приводит к превращению 7-дегидрохолестерина под кожей в превитамин D<sub>3</sub>, а затем в витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол). Витамин D<sub>3</sub> метаболизируется в печени до 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), основной циркулирующей формы витамина D, и используется для определения содержания витамина D у человека. Циркулирующий 25(OH)D впоследствии метаболизируется в почках до биологически более активной формы — 1,25-дигидроксивитамина D [4–6].

Недостаточное пребывание на солнце и применение солнцезащитных кремов, снижающих синтез витамина D в коже на 95–98%, — вот основные причины дефицита и недостаточности витамина D в современных условиях жизни [7, 8].

Продукты питания — еще один важный источник поступления витамина D в организм. Пероральные добавки витамина D обычно назначаются пациентам в виде витамина D<sub>3</sub> (колекальциферол) или витамина D<sub>2</sub> (эргокальциферол). Витамин D<sub>3</sub> получают из продуктов животного происхождения, таких как жирная рыба (лосось, скумбрия, сельдь) и рыбий жир, а витамин D<sub>2</sub> добывают из растений [9–12].

В Республике Дагестан и других горных районах обычный рацион питания не включает продукты, богатые витаминами группы D, что делает проблему дефицита витамина D крайне актуальной. Недостаток данного витамина особенно распространен среди населения с низким и средним уровнем дохода. Сообщается, что среди населения Северо-Кавказского региона распространенность недостаточности витамина D достигает 75% [13].

Среди пожилых женщин распространенность недостаточности витамина D составила 43,9% [11, 13]. Кроме того, набор массы тела в постменопаузе повышает распространенность дефицита витамина D в данной популяции женщин. Это связано с депонированием витамина D в подкожно-жировой клетчатке и его недоступностью для центрального кровотока [4].

При оценке многочисленных популяционных исследований распространенности дефицита витамина D в различных этнических и возрастных группах была обнаружена связь уровня его дефицита с длительностью постменопаузы и возрастом женщин [5, 6]. Статус витамина D, помимо фосфор-кальциевого обмена и состояния костно-суставной системы, влияет на различные метаболические параметры.

Концентрация 25(OH)D в крови — точный индикатор мониторинга статуса витамина D, поскольку это его основная форма циркуляции в плазме. Его определение

в сыворотке как основного циркулирующего метаболита витамина D является первичным показателем обеспеченности этим витамином [7].

«Золотым стандартом» лечения менопаузальных расстройств, безусловно, является менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в различных ее формах [1, 5]. По данным ряда авторов, добавление в состав комплексной терапии метаболитов витамина D может улучшить метаболические параметры у женщин в постменопаузе и пожилых женщин. Однако недостаточно данных о том, как метаболиты витамина D взаимодействуют с различными вариантами МГТ при назначении их в составе комплексной терапии [1].

**Цель исследования:** сравнительная оценка выраженности изменения уровня витамина D в сыворотке крови женщин на фоне применения различных форм МГТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное одноэтапное клиническое исследование было включено 60 женщин в возрасте 45–55 лет (средний возраст в 1-й и 2-й группах 48,4±2,2 и 49,1±1,8 года соответственно, без статистически значимой разницы) в состоянии хирургической постменопаузы длительностью от 1 года до 5 лет. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Все женщины обратились к врачу акушеру-гинекологу с жалобами на климактерические симптомы различной степени выраженности для решения вопроса о назначении МГТ.

Было проведено стандартное общеклиническое обследование, включающее биохимический анализ крови, липидограмму, показатели фосфор-кальциевого обмена, маммографию, ультразвуковое исследование органов малого таза и двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию. Все показатели были в пределах референтных значений, статистически значимых отличий между группами не выявлено.

До начала исследования все пациентки имели дефицит витамина D (уровень менее 20 нг/мл), перенесли тотальную или субтотальную гистерэктомию с придатками по поводу сочетанной патологии матки и яичников (миома матки и доброкачественные образования яичников, аденомиоз и доброкачественные образования яичников).

В зависимости от рекомендованного вида МГТ пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек. В 1-й группе женщинам после гистерэктомии была назначена монотерапия эстрогенами трансдермально (17β-эстрадиол — гель для наружного применения). Во 2-й группе была рекомендована комбинированная эстроген-гестагенная пероральная МГТ (1 мг 17β-эстрадиола + 5 мг дидрогестерона) в пролонгированном режиме.

Наряду с МГТ всем пациенткам рекомендовано применение внутрь колекальциферола (витамин D). Коррекция дефицита витамина D проводилась в дозе 6000–8000 МЕ/сут длительностью 8 нед.

Данные, полученные в ходе исследования, были подвергнуты статистической обработке. Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Statistics версии 24 для Windows. Для оценки распределения данных на нормальность использовался критерий Колмогорова — Смирнова. Численные показатели представлены в абсолютном выражении и в процентах. Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений.

Для сравнения между двумя группами для нормально распределенных данных использовался t-критерий Стьюдента, а для ненормально распределенных данных — U-критерий Манна — Уитни. Критерием статистической значимости был уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования была проведена оценка уровня витамина D до и на фоне приема МГТ.

Распределение обследованных женщин по демографическим параметрам представлено в таблице 1. Выявлен интересный факт, что у жителей равнины дефицит витамина D выражен ярче (табл. 2).

В нашем исследовании на фоне комбинированной МГТ отмечалось более быстрое повышение уровня витамина D в сыворотке крови по сравнению с монотерапией эстрогенами. Дозы препаратов были сопоставимы при изначально статистически незначимом различии уровня витамина D в обеих группах (см. табл. 2).

Установлено, что у женщин, живущих в горах, отмечена тенденция к более быстрому увеличению уровня витамина D в условиях его дефицита при назначении одинаковых доз препаратов. Включение гестагенного компонента в схему МГТ повышает усвояемость витамина D. Так, при равных исходных значениях и равных восполняющих дозах его уровень повышается быстрее во 2-й группе. Это согласуется с ограниченными данными зарубежных исследований и подтверждено нами на малой выборке пациенток [3]. По причине малой выборки требуется продолжение исследования для подтверждения достоверности выявленных особенностей и разработки новых рекомендаций для лечащих врачей по возможности быстрой коррекции уровня витамина D при его дефиците с персонализированным подходом к пациенткам для снижения заболеваемости и улучшения качества жизни.

Частота дефицита витамина D в регионах Российской Федерации колеблется от 55 до 80% [13]. Важность коррекции витамина D не подлежит сомнению. Он улучшает усвоение кальция и фосфатов, тем самым способствуя здоровью опорно-двигательного аппарата. Его потребление с пищей обратно пропорционально связано с ранней менопаузой, однако ни одно из исследований не подтверждает подобного риска в отношении концентрации 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] в плазме [8]. По данным литературы, снижение его уровня связано с развитием постменопаузального остеопороза, но не имеет корреляции

**Таблица 1.** Распределение женщин по демографическим параметрам (возраст и социальный статус)

**Table 1.** Distribution of women by demographic parameters (age and social status)

Демографический параметр Demographic parameter	Количество женщин Number of women (n=60)	
	n	%
Возраст, годы Age, years	40–44	13 21,7
	45–49	30 50
	50–55	17 28,3
Социальный статус Social status	Одинокие и вдовы Singles and widows	28 46,7
	Замужние Married	32 53,3

с тяжестью или развитием климактерических симптомов. В ряде исследований не установлено клинически значимой связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и симптомами менопаузы у женщин [9, 10].

Недостаточность витамина D также способствует истончению вагинального эпителия у женщин в постменопаузе. Рецепторы витамина D участвуют в регуляции развития и дифференцировки многослойного эпителия влагалища, а также созревания вагинальных клеток [11].

В работе T. Kamronrithisorn et al. [12] отмечено влияние пероральных добавок витамина D на женщин в постменопаузе с вульвовагинальной атрофией (ВВА) до начала традиционного лечения. Средний pH влагалища и уровень жалоб по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) у пациенток с ВВА в группе приема витамина D значительно улучшились через 6 и 12 нед. его применения по сравнению с исходным уровнем и группой контроля без приема препаратов. При изолированной ВВА без других менопаузальных расстройств витамин D, вероятно, может помочь снизить дозы гормональных препаратов и поэтому рекомендуется к назначению в составе комплексной терапии [12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение метаболизма витамина D в постменопаузе у женщин имеет огромное значение для их здоровья. Определение уровня витамина D рекомендуется всем пациент-

**Таблица 2.** Динамика содержания витамина D в крови пациенток на фоне комплексной терапии в группах

**Table 2.** Changes over time in serum vitamin D levels in women receiving complex therapy

Показатель Parameter	1-я группа / Group 1 (n=30)		2-я группа / Group 2 (n=30)	
	исходно / baseline	через 3 мес. / after 3 months	исходно / baseline	через 3 мес. / after 3 months
25(OH)D, нмоль/л / 25(OH)D, nmol/l	14,68±5,5	42,3±4,08*	14,45±3,8	53,2±5,16*
Равнина / Plain (n=10)	11,14±7,8	35,2±3,9#	12,04±7,1	43,8±7,56*
Предгорье / Foothills (n=10)	14,89±6,4	39,1±4,91*	13,49±7,7	49,9±4,34*
Горы / Mountains (n=10)	18,01±2,2	53,2±4,12*	17,84±2,1	65,9±3,9*

Примечание: \* — различия статистически значимы по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ), # — по сравнению с исходными данными в группах ( $p < 0,05$ ).

Note: \*, differences are significant compared with group 1 ( $p < 0.05$ ), #, differences are significant compared with baseline values in groups ( $p < 0.05$ ).

кам в возрасте 45–55 лет перед назначением МГТ ввиду высокого риска развития его дефицита. Включение гестагенного компонента в схему МГТ повышает усвояемость витамина D и при равных исходных значениях и равных восполняющих дозах его уровень повышается быстрее. В связи с этим при выраженном дефиците витамина D для более быстрого его восполнения целесообразно отдавать предпочтение комбинированным эстроген-гестагенным формам МГТ. Необходимо продолжить исследования в разных географических популяциях на больших выборках для выявления различий в усвоении витамина D с целью уточнения механизмов влияния витамина D у данной группы пациенток и определения схемы комплексной терапии для осуществления персонализированной коррекции.

### Литература / References

1. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нариманова М.Р. Улучшение качества жизни пациенток в пери- и постменопаузе. *РМЖ*. 2017;26:1961–1964. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Narimanova M.R. Improvement of quality of life in peri- and postmenopausal women. *RMJ*. 2017;26:1961–1964 (in Russ.).
  2. Зоткин, Е.Г., Сафонова Ю.А. Нужны ли еще доказательства эффективности кальция и витамина D в профилактике остеопоротических переломов? *Фарматека*. 2010;8:62–66. Zotkin E.G., Safonova Yu.A. Do we need more evidence of the effectiveness of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures? *Farmateca*. 2010;8:62–66 (in Russ.).
  3. López-Baena M.T., Pérez-Roncero G.R., Pérez-López F.R. et al. Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? *Climacteric*. 2020;23(2):123–129. DOI: 10.1080/13697137.2019.1682543.
  4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Проект федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(4):4–26. DOI: 10.14341/osteol2937. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4–26 (in Russ.). DOI: 10.14341/osteol2937.
  5. De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2013;16:316–337. DOI: 10.3109/13697137.2013.795683.
  6. Institute of Medicine (US). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
  7. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D — effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111–148. DOI: 10.3390/nu5010111.
  8. Purdue-Smithe A.C., Whitcomb B.W., Manson J.E. et al. Vitamin D Status Is Not Associated with Risk of Early Menopause. *J Nutr*. 2018;148(9):1445–1452. DOI: 10.1093/jn/nxy129.
  9. Sullivan S.D., Lehman A., Nathan N.K. et al. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause*. 2017;24(4):371–378. DOI: 10.1097/GME.0000000000000775.
  10. LeBlanc E.S., Desai M., Perrin N. et al. Vitamin D levels and menopause-related symptoms. *Menopause*. 2014;21(11):1197–203. DOI: 10.1097/GME.0000000000000238.
  11. Rad P., Tadayon M., Abbaspour M. et al. The effect of vitamin D on vaginal atrophy in postmenopausal women. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2015;20:211–215. PMID: 25878698.
  12. Kamronrithisorn T., Manonai J., Vallibhakara S.A. et al. Effect of Vitamin D Supplement on Vulvovaginal Atrophy of the Menopause. *Nutrients*. 2020;12(9):2876. DOI: 10.3390/nu12092876.
  13. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А. и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(2):84–92. DOI: 10.14341/probl12736.
- Avdeeva V.A., Suplotova L.A., Pigarova E.A. et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84–92 (in Russ.). DOI: 10.14341/probl12736.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мурадова Джемиля Кадировна** — врач акушер-гинеколог, врач УЗД ООО «Центр медицины и диагностики «Мой доктор»; 367007, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Абдуллы Алиева, д. 11; ORCID iD 0009-0009-5189-2057.

**Эседова Асият Эседовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России; 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9311-1791.

**Мамедов Ферзи Султанович** — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России; 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; ORCID iD 0009-0002-1621-1067.

**Магомедова Тейли Султановна** — ассистент кафедры неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России; 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; ORCID iD 0009-0002-1637-7323.

**Контактная информация:** Мурадова Джемиля Кадировна, e-mail: djema21.83@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 02.02.2024.**

**Поступила после рецензирования 28.02.2024.**

**Принята в печать 26.03.2024.**

### ABOUT THE AUTHORS:

**Dzhemilya K. Muradova** — obstetrician & gynecologist, LLC Center for Medicine and Diagnostics "My Doctor"; 11, Abdulla Aliev str., Makhachkala, 367007, Russian Federation; ORCID iD 0009-0009-5189-2057.

**Asiyat E. Esedova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pediatric, Dental, and Medical Prophylactic Faculties, Dagestan State Medical University; 1, Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9311-1791.

**Ferzi S. Mamedov** — student of the 6<sup>th</sup> course of the Medical Faculty, Dagestan State Medical University; 1, Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-1621-1067.

**Teyli S. Magomedova** — assistant of the Department of Neurology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Dagestan State Medical University; 1, Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-1637-7323.

**Contact information:** Dzhemilya K. Muradova, e-mail: djema21.83@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 02.02.2024.**

**Revised 28.02.2024.**

**Accepted 26.03.2024.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-7

# Оценка эффективности применения активированной глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки с учетом уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов

Ж.А. Мандрыкина<sup>1</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Д.М. Ибрагимова<sup>1</sup>, М.Д. Казиева<sup>1</sup>,  
М.С. Филимонова<sup>1</sup>, Н.Л. Шимановский<sup>1</sup>, А.Р. Ахметгалиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** персистенция папилломавирусной инфекции (ПВИ) с экспрессией генов онкобелков вызывает изменения многослойного плоского эпителия, что является непосредственной причиной развития рака шейки матки. Патогенетически обосновано применение препарата активированной глицирризиновой кислоты (ГК) при ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ) поражениях шейки матки. В экспериментальном исследовании на культуре клеток аденокарциномы шейки матки линии Hela было показано, что антипролиферативное действие ГК усиливается низкими концентрациями эстрадиола и ослабляется тестостероном.

**Цель исследования:** оценить эффективность препарата активированной ГК у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки с учетом уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов.

**Материал и методы:** проведено проспективное исследование с участием 51 пациентки с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки (ASCUS — атипические клетки плоского эпителия неясного значения, LSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени, HSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени по системе Бетесда) и отсутствием клинических и/или лабораторных признаков гиперандрогении. Проводилось клиническое, кольпоскопическое, микроскопическое, цитологическое и иммуноцитохимическое исследование, выполнялась оценка гормонального статуса. Все пациентки получали препарат активированной ГК Эпиген Интим спрей 0,1% 3 р/сут в течение 30 дней с момента включения в исследование. При наличии показаний выполняли конизацию шейки матки. Оценка эффективности лечения проводили через 90±7 дней после начала терапии на основании динамики результатов исследования ВПЧ-ПАП-тест жидкостный с определением коэкспрессии онкобелков p16/Ki67. Дополнительно оценивали динамику кольпоскопической картины.

**Результаты исследования:** установлено, что уровень эстрадиола у пациенток с HSIL был ниже по сравнению с пациентками с ASCUS и LSIL (32 [32,0; 36,0] пг/мл против 40 [34,5; 45,5] и 40 [33,0; 44,0] пг/мл соответственно), однако различие не достигло статистической значимости ( $p=0,453$ ). Через 90 дней от начала наблюдения по результатам цитологического исследования эпителия шейки матки у 50 (98,0%) пациенток установлено отсутствие интраэпителиального поражения шейки матки с отсутствием коэкспрессии онкобелков p16/Ki67, у 48 (94,1%) пациенток не выявлено ДНК ВПЧ высокого риска (ВПЧ-ВР), кольпоскопические признаки, ассоциированные с ПВИ (аногенитальные кондиломы, признаки хронического цервицита), сохранились лишь у 6 (11,8%) пациенток.

**Заключение:** применение препарата активированной ГК у пациенток репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки без клинических и/или лабораторных признаков гиперандрогении позволило достичь высоких показателей эффективности: 98,5% — по результатам цитологического исследования, 83,3% — по снижению вирусной нагрузки ВПЧ-ВР, 85,7% — по показателю коэкспрессии онкобелков p16/Ki67.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вирус папилломы человека, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки, коэкспрессия онкобелков, половые стероидные гормоны, активированная глицирризиновая кислота.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мандрыкина Ж.А., Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Казиева М.Д., Филимонова М.С., Шимановский Н.Л., Ахметгалиев А.Р. Оценка эффективности применения активированной глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки с учетом уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):127–134. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-7.

## Assessment of the activated glycyrrhizic acid efficacy in female patients with HPV-associated cervical lesions with respect to the level of sex steroid and gonadotropin-releasing hormones

Zh.A. Mandrykina<sup>1</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, D.M. Ibragimova<sup>1</sup>, M.D. Kazieva<sup>1</sup>, M.S. Filimonova<sup>1</sup>,  
N.L. Shimanovsky<sup>1</sup>, A.R. Akhmetgaliev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**ABSTRACT**

**Background:** the persistence of human papillomavirus (HPV) infection with oncogenic protein expression causes changes in the stratified squamous epithelium, which is the immediate cause of cervical cancer manifestation. The use of the activated glycyrrhizic acid (GA) for HPV-associated cervical lesions is pathogenetically justified. During an experimental study on a culture of human cervical adenocarcinoma cells (HeLa line), it was shown that the antiproliferative effect of GA is enhanced by low concentrations of estradiol and weakened by testosterone. **Aim:** to evaluate the efficacy of the activated GA in female patients with HPV-associated cervical pathology with respect to the level of sex steroid and gonadotropin-releasing hormones.

**Patients and Methods:** a prospective study was conducted with the inclusion of 51 female patients with HPV-associated cervical pathology (ASCUS — atypical squamous epithelial cells of undetermined significance, LSIL — low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL — high-grade squamous intraepithelial lesion according to the Bethesda classification) and the absence of clinical and/or laboratory signs of hyperandrogenism. The following studies were performed: clinical examination, colposcopy, microscopic examination, cytology and immunocytochemistry, as well as hormonal status was evaluated. All female patients received Epigen Intim spray 0.1%, 3 times a day, for 30 days from the moment of inclusion in the study. If indicated, cervical conization was also performed. The treatment efficacy was evaluated 90±7 days after the therapy initiation based on the liquid-based HPV-PAP test results with the determination of p16/Ki67 oncogenic protein co-expression in the cervical epithelium. Changes in the colposcopy results were also evaluated.

**Results:** it was found that the level of estradiol in patients with HSIL was lower versus the patients with ASCUS and LSIL (32 [32.0; 36.0] pg/ml versus 40 [34.5; 45.5] and 40 [33.0; 44.0] pg/ml, respectively, but the difference did not reach statistical significance ( $p=0.453$ ). 90 days after the follow-up start, according to the cytology results of the cervical epithelium, 50 (98.0%) patients showed the absence of cervical intraepithelial lesions and the absence of p16/Ki67 oncogenic protein co-expression, 48 (94.1%) patients showed no high-risk (HR) HPV DNA, whereas HPV-associated colposcopy signs (anogenital warts, chronic cervicitis signs) persisted only in 6 (11.8%) patients.

**Conclusion:** the use of activated GA in female patients of reproductive age with HPV-associated cervical lesions without clinical and/or laboratory signs of hyperandrogenism allowed to achieve high efficiency indicators: 98.5% — according to the cytology results, 83.3% — in reducing the HR-HPV viral load, 85.7% — in terms of p16/Ki67 oncogenic protein co-expression.

**KEYWORDS:** human papillomavirus, squamous intraepithelial lesion of the cervix, oncogenic protein co-expression, sex steroid hormones, activated glycyrrhizic acid.

**FOR CITATION:** Mandrykina Zh.A., Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M., Kazieva M.D., Filimonova M.S., Shimanovsky N.L., Akhmetgaliev A.R. Assessment of the activated glycyrrhizic acid efficacy in female patients with HPV-associated cervical lesions with respect to the level of sex steroid and gonadotropin-releasing hormones. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(2):127–134 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-7.

**ВВЕДЕНИЕ**

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является возбудителем одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, среди молодых женщин. Персистенция папилломавирусной инфекции (ПВИ) с экспрессией генов онкобелков вызывает изменения многослойного плоского эпителия, что является непосредственной причиной развития рака шейки матки, а также некоторых видов рака влагалища и вульвы, ануса, головы и шеи [1].

Распространенность рака шейки матки в 2020 г. в мире составила 604 127 случаев, став причиной 341 831 смерти, стандартизованная по возрасту заболеваемость составила 13,3 случая, а смертность — 7,2 случая на 100 000 женщин [2]. В России в структуре злокачественных новообразований рак шейки матки составляет 4,6% [3].

Изменения шейки матки, обусловленные персистенцией ПВИ, возникают в переходной зоне, области стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия. При плоскоклеточном интраэпителиальном поражении низкой степени (LSIL) отмечается активная репликация ВПЧ при незначительных изменениях эпителиальных клеток, в случае же плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL) интенсивность репликации ВПЧ снижается, повышается экспрессия генов онкобелков ВПЧ (E6/E7), что сопровождается нарушением клеточного цикла и процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза инфицированных клеток [4, 5].

Длительной персистенции ПВИ способствует локальная иммуносупрессия, вызываемая ВПЧ. Так, ВПЧ оказывает влияние на паттернраспознающие рецепторы (PRR) антигенпрезентирующих клеток и связанные с ними пути

передачи сигнала, нарушая распознавание вируса иммунной системой и ингибируя синтез интерферона (ИФН) [6]. Онкобелок E5 может напрямую подавлять передачу сигнала от рецепторов ИФН в ядра инфицированных клеток. Кроме того, ВПЧ влияет на миграцию, созревание и дифференцировку дендритных клеток: онкобелок E2 препятствует их миграции, а E6 — их функционированию. Персистенция ПВИ также способствует нарушению ответа T-хелперов с последующим истощением субпопуляции CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитов [7–10].

Онкобелки E6/E7 повышают экспрессию интерлейкина (ИЛ) 6 в кератиноцитах, подавляя экспрессию белка p53 — естественного супрессора промотора ИЛ-6, способствуя развитию воспалительной реакции и прогрессии плоскоклеточного интраэпителиального поражения. Онкобелки E5, E6 и E7 способны активировать сигнальные пути транскрипционного фактора κB (NF-κB), повышая активность циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и поддерживая хроническое воспаление. Кроме того, онкобелки ВПЧ активируют транскрипционный фактор AP-1 (активирующий протеин 1), участвующий в гиперпродукции ЦОГ-2. Данный процесс сопровождается продукцией простагландина E2, который оказывает потенциально неблагоприятные эффекты на эпителий шейки матки — стимулирует пролиферацию, ангиогенез и ингибирует апоптоз [11, 12]. Хроническое воспаление ассоциировано с повышением уровня оксида азота (NO) и индуцируемой синтазы NO. Показано, что в клетках, инфицированных ВПЧ, NO может вызывать повреждения ДНК и снижение уровня экспрессии генов белков-супрессоров опухолевого роста p53 и pRb (белок ретинобластомы) [13]. Следовательно, помимо хронического воспаления, в прогрессировании плоско-

клеточного поражения при ПВИ может играть роль оксидативный стресс (ОС).

Во-первых, онкобелки ВПЧ индуцируют ОС, вызывающий перекисное окисление липидов и повреждение клеток. Во-вторых, ОС, вызванный экзогенными факторами (курение; инфекции, передаваемые половым путем; коинфекция), облегчает интеграцию вирусного генома в геном хозяина — активные формы кислорода, наряду с NO, вызывают двуцепочечные разрывы ДНК хозяина, обеспечивая тем самым сайты интеграции вирусного генома [14]. В дальнейшем онкобелки E6 и E7 поддерживают образование активных форм кислорода и азота путем активации НАДФН-оксидазы, стимулируя транслокацию регуляторных субъединиц НАДФН-оксидазы к мембране клеток с формированием активных комплексов [15]. Накопление индуцированных НАДФН-оксидазной активностью повреждений ДНК приводит к формированию мультимерных комплексов (инфламасом) и еще большему повышению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-18), которые способствуют формированию хромосомных aberrаций и эпигенетических изменений ДНК, приводящих к злокачественной трансформации клеток [16].

Учитывая патогенетические особенности прогрессирования ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, а именно локальную иммуносупрессию, провоспалительное микроокружение и ОС, можно ожидать, что перспективным будет применение активированной глицирризиновой кислоты (ГК, Эпиген Интим спрей 0,1%) при ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, так как этот препарат обладает противовирусным, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием<sup>1</sup>.

Внутриклеточно противовирусное действие ГК реализуется путем ее ингибирующего действия в отношении протеинкиназы С и казеинкиназы II, участвующих в фосфорилировании вирусных белков [17]. На уровне транскрипции ГК способна ингибировать транскрипционные факторы AP-1 и NF- $\kappa$ B, а на уровне трансляции — снижать уровень экспрессии неструктурного вирусного белка Nsp2, препятствуя не только репликации вирусов, но и сборке готовых вирусных частиц [18].

Иммуностимулирующее действие ГК проявляется повышением числа и активности Т-лимфоцитов, уровня экспрессии маркеров созревания дендритных клеток, усилением синтеза  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-4 и ИЛ-2, недостаток которых отмечается при ПВИ. ГК стимулирует иммунный ответ Th1-типа, дисфункция которого имеет место при персистенции ПВИ [19, 20].

Противовоспалительное действие ГК сопряжено с антиоксидантным действием и характеризуется подавлением продукции фактора некроза опухоли  $\alpha$ , провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) [18]. ГК ингибирует деградацию ингибитора  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) и последующую транслокацию NF- $\kappa$ B в ядро, в результате угнетается синтез провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии [21]. ГК ингибирует сигнальные пути, участвующие в воспалительной реакции (MAPK/ERK) [12]; она способна блокировать ЦОГ-2, тем самым снижая синтез простагландина E2, а также ингибировать воспаление, опосредованное амфотерином [22]. ГК активирует сигнальный

путь редокс-чувствительного фактора транскрипции Nrf2 через связывание с активным центром белка Keap1, что приводит к снижению внутриклеточного уровня активных форм кислорода [18].

Антипролиферативное действие ГК опосредуется снижением экспрессии генов белков, ответственных за инициацию деления клеток (циклин-зависимой киназы 4, циклина D1), повышением экспрессии белка p21, ингибирующего клеточный цикл, и белка-супрессора опухолевого роста p53, что приводит к остановке клеточного цикла избыточно пролиферирующих клеток [23]. В экспериментальном исследовании на культуре клеток аденокарциномы шейки матки линии Hela было показано, что антипролиферативное действие ГК усиливается эстрадиолом (в концентрации 1 мкМ) и ослабляется тестостероном (в концентрации 1 мкМ и 10 мкМ) [24]. У женщин репродуктивного возраста (фолликулярная фаза менструального цикла) концентрации эстрадиола в сыворотке крови равны 228–400 пмоль/л, свободного тестостерона — 0,5–2,5 нмоль/л, при этом в зоне трансформации многослойного плоского эпителия шейки матки отмечается высокая экспрессия генов рецепторов стероидных гормонов [25, 26]. На основании полученных данных можно предположить, что наибольшую эффективность от применения препарата ГК следует ожидать у женщин репродуктивного возраста при нормальных уровнях половых стероидных гормонов, а у пациенток с гиперандрогенными состояниями эффект может быть менее выраженным.

**Цель исследования:** оценить эффективность препарата активированной ГК у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки с учетом уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования:** проспективное наблюдательное исследование с участием 51 пациентки с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки (ASCUS, LSIL, HSIL по классификации Бетесда). База проведения исследования: гинекологическое отделение ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова.

**Критерии включения** в исследование: женщины от 18 до 45 лет включительно, наличие ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки согласно цитологическому заключению (ASCUS — атипические клетки плоского эпителия неясного значения, LSIL, HSIL по системе Бетесда (2014)), отсутствие вакцинации против ВПЧ в анамнезе, отсутствие клинических признаков гиперандрогении (вирилизация, андроген-зависимая дермопатия (акне, гирсутизм, алопеция), желание пациентки участвовать в исследовании и наличие информированного письменного согласия.

**Критерии исключения:** известная непереносимость препарата Эпиген Интим спрей 0,1%, клинические и/или лабораторные признаки гиперандрогении (вирилизация, андроген-зависимая дермопатия (акне, гирсутизм, алопеция), уровень общего тестостерона свыше 1,72 нмоль/л), тяжелые сопутствующие заболевания, делающие невозможным выполнение процедур протокола; злокачественные новообразования внутренних и наружных половых органов на момент исследования и в течение последних 5 лет до начала исследования в анамнезе; участие в других клинических исследованиях в течение 3 мес. до включения в иссле-

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Эпиген Интим. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4cbb4446-774f-40fe-a33b-c799d0819a40](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4cbb4446-774f-40fe-a33b-c799d0819a40) (дата обращения: 24.04.2024).

дование, неспособность следовать процедурам протокола исследования, а также любые другие сопутствующие медицинские или серьезные психические состояния, которые делают пациентку непригодной для участия в исследовании или ограничивают правомерность получения информированного согласия.

**Критерии преждевременного завершения** исследования: появление у пациентки вышеперечисленных критериев невключения во время проведения исследования, желание пациентки прекратить участие в исследовании, медицинские показания (например, хирургическая операция), отмена препарата Эпиген Интим спрей 0,1% лечащим врачом (с указанием причины отмены), выявленная в ходе исследования некомплаентность, нарушение пациенткой протокола исследования.

Обследование женщин включало сбор анамнеза, гинекологический осмотр, кольпоскопическое исследование, микроскопическое исследование вагинального отделяемого, цитологическое исследование эпителия шейки матки, ВПЧ-ПАП-тест жидкостный с определением коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 (далее — ВПЧ-ПАП-тест), оценку гормонального статуса (лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол, прогестерон, тестостерон общий в сыворотке крови) однократно на 2–4-й день менструального цикла.

Кольпоскопическое исследование проводили с использованием кольпоскопа Karl Kaps GmbH & Co, Germany с 7–15–30-кратным увеличением. Слизистую шейки матки исследовали без обработки и после нанесения 3% раствора уксусной кислоты и затем 2% водного раствора Люголя (проба Шиллера). При кольпоскопии намечали участки прицельного забора материала для последующей биопсии при наличии показаний. Кольпоскопическое заключение формулировали в соответствии с Международной классификацией кольпоскопических терминов, одобренной IFCPC (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy — Международная федерация патологии шейки матки и кольпоскопии).

Забор материала для ВПЧ-ПАП-теста выполняли цитощеткой Rovers Cervex-Brush Combi в контейнер с транспортной средой для жидкостной цитологии. Исследование выполняли на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Результаты цитологического исследования оценивали согласно системе Бетесда. Вирусная нагрузка ранжировалась следующим образом:  $<3 \text{ Ig}/10^5$  клеток — клинически малозначимая,  $3\text{--}5 \text{ Ig}/10^5$  клеток — клинически значимая,  $>5 \text{ Ig}/10^5$  — высокая вирусная нагрузка.

Все пациентки получали препарат Эпиген Интим спрей 0,1% 3 р/сут в течение 30 дней с момента включения в исследование. При наличии показаний (HSIL / цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (CIN III)) выполняли конизацию шейки матки. Оценка эффективности лечения проводили через  $90 \pm 7$  дней после начала терапии на основании динамики результатов ВПЧ-ПАП-теста. Дополнительно оценивали динамику кольпоскопической картины. Контроль безопасности и переносимости препарата проводили на протяжении всего периода его использования. Пациенток информировали о необходимости явиться на незапланированный визит в случае нежелательной реакции, на повторном визите в ходе сбора жалоб также уточнялись данные о переносимости препарата.

**Этические нормы и правила.** Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», правилами надлежащей клинической практики (ICH GCP), действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими регуляторными требованиями, применимыми к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 214 от 24 января 2022 г.). Пациентки, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании до начала любых процедур, связанных с исследованием.

**Статистический анализ.** Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Гипотезу о нормальности распределения проверяли по одновыборочному критерию Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения количественные показатели представляли как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), при ненормальном — как медиану (Me) и нижний и верхний квартиль [Q1; Q3]. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона. Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста обследованных пациенток составила 36 [30; 39] лет, медиана индекса массы тела — 22,31 [20,32; 24,24] кг/м<sup>2</sup>. Гормональный статус на момент включения в исследование: медиана эстрадиола 38 [33; 44] пг/мл, ЛГ — 4,6 [4,2; 4,8] мМЕ/мл, ФСГ — 4,8 [4,6; 5,2] мМЕ/мл, тестостерона общего — 0,8 [0,6; 0,8] нмоль/л, средний уровень прогестерона  $1,3 \pm 0,5$  нмоль/л, что соответствовало нормальным показателям половых стероидных гормонов у женщин с учетом возраста и фазы менструального цикла. Уровни половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов в подгруппах пациенток в зависимости от результатов цитологического заключения представлены в таблице. Отмечена тенденция к снижению уровня эстрадиола в подгруппе пациенток с HSIL ( $p = 0,453$ ).

Согласно результатам цитологического исследования эпителия шейки матки у 12 (23,5%) пациенток диагностирован ASCUS, у 32 (62,8%) — LSIL, у 7 (13,7%) — HSIL. У 18 (35,3%) пациенток отмечена высокая, клинически значимая вирусная нагрузка ВПЧ высокого риска (ВПЧ-ВР). У 7 (13,7%) пациенток обнаружено два и более штаммов ВПЧ. Коэкспрессия онкобелков p16/Ki67 обнаружена у 7 (13,7%) пациенток, из них гистологическое подтверждение тяжелой дисплазии (CIN III) получено в 5 (71,4%) случаях.

По результатам микроскопического исследования вагинального отделяемого у 7 (13,7%) пациенток обнаружены

**Таблица.** Уровни половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов в подгруппах пациенток в зависимости от результатов цитологического заключения, Me [Q1; Q3]

**Table.** Levels of sex steroid and gonadotropin-releasing hormones in subgroups of female patients depending on the cytology results, Me [Q1; Q3]

Цитологическое заключение Cytology result	Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/mL	Тестостерон общий, нмоль/л Total testosterone, nmol/L	Прогестерон, нмоль/л Progesterone, nmol/L	ЛГ, мМЕ/мл LH, mIU/ml	ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/ml
ASCUS	40,0 [34,5; 45,5]	0,8 [0,6; 0,9]	1,5 [0,5; 1,6]	4,6 [4,2; 5,2]	5,2 [4,5; 6,0]
LSIL	40,0 [33,0; 44,0]	0,8 [0,6; 0,9]	1,4 [1,1; 1,8]	4,6 [4,2; 4,8]	4,8 [4,5; 5,2]
HSIL	32 [32,0; 36,0]	0,8 [0,8; 0,8]	1,1 [0,4; 1,2]	4,2 [4,2; 4,6]	4,8 [4,8; 5,2]

признаки кандидозного вульвовагинита, у 6 (11,8%) — бактериального вагиноза, у остальных 38 (74,5%) пациенток патологии не выявлено.

По результатам кольпоскопического заключения сопутствующий кондиломатоз половых органов (шейка матки, влагалище и/или вульва) установлен у 18 (35,3%) пациенток, признаки хронического цервицита — у 30 (58,8%), эктопия/эктропион — у 22 (43,1%), лейкоплакия шейки матки и/или вульвы — у 32 (62,7%).

Через 90 дней от начала наблюдения по результатам цитологического исследования эпителия шейки матки у 50 (98,0%) пациенток установлено отсутствие интраэпителиального поражения шейки матки (NILM) с отсутствием коэкспрессии онкобелков p16/Ki67, у 1 (2,0%) пациентки (уровень эстрадиола 38 пг/мл) — LSIL с коэкспрессией онкобелков p16/Ki67 на фоне снижения вирусной нагрузки (рис. 1, 2). Данной пациентке рекомендована конизация шейки матки.

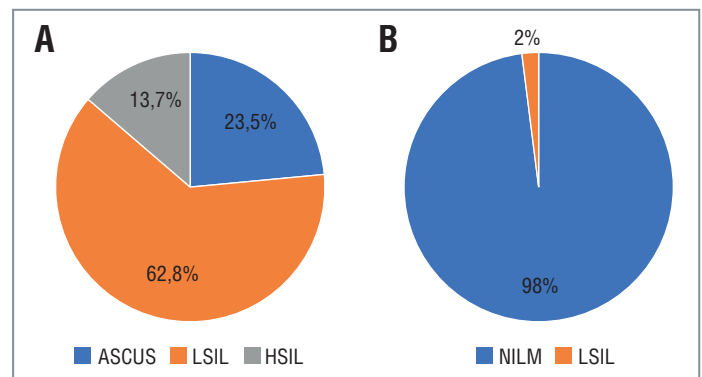
У 48 (94,1%) пациенток не выявлено ДНК ВПЧ-ВП, у 1 (2,0%) — сохранялась высокая вирусная нагрузка, у 2 (3,9%) — клинически значимая вирусная нагрузка ( $p < 0,001$ ) (см. рис. 2).

По результатам кольпоскопического заключения сопутствующий кондиломатоз половых органов обнаружен у 1 (2,0%) пациентки ( $p < 0,001$ ), признаки хронического цервицита — у 5 (9,8%) ( $p < 0,001$ ).

В ходе настоящего исследования было установлено, что уровень эстрадиола в подгруппе HSIL был ниже по сравнению с подгруппами ASCUS и LSIL, что может указывать на то, что более низкий уровень эстрадиола коррелирует с тяжестью плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки. Для уточнения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

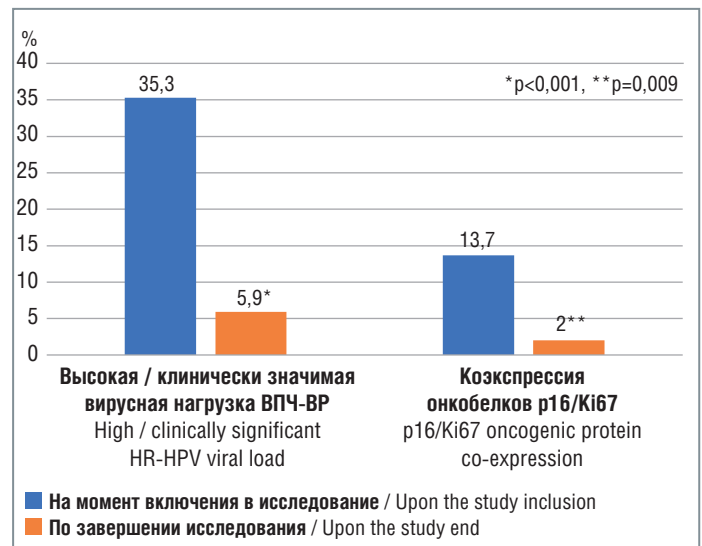
В связи с ранее полученными экспериментальными данными относительно влияния уровня половых стероидных гормонов на антипролиферативное действие ГК [24] в настоящее исследование не включали пациенток с клиническими и/или лабораторными признаками гиперандрогении. Данный подход может обуславливать достигнутую высокую клиническую эффективность лечения ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки: эффективность по результатам цитологического исследования составила 98,5%, эффективность в снижении вирусной нагрузки ВПЧ-ВП — 83,3%, по показателю коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 (в сочетании с конизацией шейки матки при наличии показаний) — 85,7%.

Отмечена хорошая переносимость препарата Эпиген Интим спрей 0,1%. Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.



**Рис. 1.** Результаты цитологического исследования на фоне применения препарата активированной ГК на момент включения в исследование (А) и по завершении исследования (В)

**Fig. 1.** Cytology results during the administration of activated GA upon the study inclusion (A), upon the study end (B)



**Рис. 2.** Динамика вирусной нагрузки ВПЧ-ВП и коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 на фоне применения препарата активированной ГК

**Fig. 2.** Changes of HR-HPV viral load and p16/Ki67 oncogenic protein co-expression during the administration of activated GA

В проведенных ранее исследованиях без учета гормонального статуса пациенток эффективность применения препарата Эпиген Интим спрей 0,1% при ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки составила: по результатам



цитологического исследования 62,5–93,3%, по снижению вирусной нагрузки ВПЧ-ВР 46,7–88% [27–29].

Оценка влияния препарата активированной ГК на уровень коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 выполнена впервые. Патогенетическим обоснованием проведения данной работы послужили продемонстрированные ранее изменения на уровне протеома, липидома и оксидативного статуса цервикальной зоны [27, 28, 30]. Так, на фоне применения активированной ГК методом электронного парамагнитного резонанса выявлено значимое снижение интенсивности сигналов пероксидрадикалов ( $LOO^{\cdot}$ ), супероксидрадикалов ( $O_2^{\cdot-}$ ) при одновременном повышении активности кислой фосфатазы на 54,4±5,9% ( $p<0,01$ ), миелопероксидазы на 63,9±6,4% ( $p<0,01$ ) и неспецифической эстеразы более чем в 2 раза ( $p<0,001$ ) [27]. На уровне протеома цервику-вагинальной жидкости применение активированной ГК привело к снижению уровня провоспалительных белков (компонент С3 системы комплемента,  $\alpha_1$ -кислотный гликопротеин 1, богатый лейцином  $\alpha_2$ -гликопротеин, протеинкиназа М-дзета,  $\alpha_1$ -антитрипсин), увеличению уровня белков, участвующих в иммунном ответе (тиредоксин, протектин, эластаза нейтрофилов) [28]. На уровне липидома цервику-вагинальной жидкости на фоне применения активированной ГК выявлены изменения в метаболизме сфинголипидов, глицерофосфолипидов и церамидов, что ассоциировано с улучшением цитологической картины [30].

Ограничением данного исследования является малое число наблюдений, особенно пациенток с цитологическим заключением о наличии HSIL.

## Выводы

1. При оценке уровня половых стероидных и гонадотропных пептидных гормонов у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки было установлено, что уровень эстрадиола у пациенток с HSIL ниже по сравнению с пациентками с ASCUS и LSIL (32 [32,0; 36,0] пг/мл против 40 [34,5; 45,5] и 40 [33,0; 44,0] пг/мл соответственно). Для уточнения взаимосвязи уровня эстрадиола и результатов цитологического заключения необходимы дальнейшие исследования с большим числом наблюдений.
2. Применение препарата активированной ГК у пациенток репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки без клинических и/или лабораторных признаков гиперандрогении позволило достичь высоких показателей эффективности: эффективность по результатам цитологического исследования составила 98,5%, эффективность в снижении вирусной нагрузки ВПЧ-ВР — 83,3%, по показателю коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 — 85,7%.

## Литература / References

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: руководство практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.  
Rogovskaya S.I. Human papillomavirus infection in women and cervical pathology: a practitioner's guide. М.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
2. Singh D., Vignat J., Lorenzoni V. et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global

Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023;11(2):197–206. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России; 2022.  
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2022. М.: MNIIOI im. P.A. Gertsena Minzdrava Rossii; 2022 (in Russ.).
4. Li T.Y., Wu Z.N., Jiang M.Y. et al. Association between high risk human papillomavirus DNA load and cervical lesions in different infection status. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018;40(6):475–480 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.06.015.
5. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):602–608. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030.
6. Luo X., Donnelly C.R., Gong W. et al. HPV16 drives cancer immune escape via NLRX1-mediated degradation of STING. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1635–1652. DOI: 10.1172/JCI129497.
7. Raikhy G., Woodby B.L., Scott M.L. et al. Suppression of Stromal Interferon Signaling by Human Papillomavirus 16. *J Virol*. 2019;93(19):e00458–e00519. DOI: 10.1128/JVI.00458-19.
8. Huang J., Diao G., Zhang Q. et al. E6-regulated overproduction of prostaglandin E2 may inhibit migration of dendritic cells in human papillomavirus 16-positive cervical lesions. *Int J Oncol*. 2020;56(4):921–931. DOI: 10.3892/ijo.2020.4983.
9. Manzo-Merino J., Lagunas-Martínez A., Contreras-Ochoa C.O. et al. The Human Papillomavirus (HPV) E6 Oncoprotein Regulates CD40 Expression via the AT-Hook Transcription Factor AKNA. *Cancers (Basel)*. 2018;10(12):521. DOI: 10.3390/cancers10120521.
10. Vattai A., Kremer N., Meister S. et al. Role of FoxP3-positive regulatory T-cells in regressive and progressive cervical dysplasia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(2):377–386. DOI: 10.1007/s00432-021-03838-6.
11. Artaza-Irigaray C., Molina-Pineda A., Aguilar-Lemarroy A. et al. E6/E7 and E6 From HPV16 and HPV18 Upregulate IL-6 Expression Independently of p53 in Keratinocytes. *Front Immunol*. 2019;10:1676. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01676.
12. Zeng L., Zhen Y., Chen Y. et al. Naringin inhibits growth and induces apoptosis by a mechanism dependent on reduced activation of NF- $\kappa$ B/COX-2-caspase-1 pathway in HeLa cervical cancer cells. *Int J Oncol*. 2014;45(5):1929–1936. DOI: 10.3892/ijo.2014.2617.
13. Wei L., Gravitt P.E., Song H. et al. Nitric oxide induces early viral transcription coincident with increased DNA damage and mutation rates in human papillomavirus-infected cells. *Cancer Res*. 2009;69(11):4878–4884. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4695.
14. Chen Wongworawat Y., Filippova M., Williams V.M. et al. Chronic oxidative stress increases the integration frequency of foreign DNA and human papillomavirus 16 in human keratinocytes. *Am J Cancer Res*. 2016;6(4):764–780.
15. Marullo R., Werner E., Zhang H. et al. HPV16 E6 and E7 proteins induce a chronic oxidative stress response via NOX2 that causes genomic instability and increased susceptibility to DNA damage in head and neck cancer cells. *Carcinogenesis*. 2015;36(11):1397–1406. DOI: 10.1093/carcin/bgv126.
16. Kgate M.M., Spearman C.W., Kalla A.A., Hairwadzi H.N. DNA Oncogenic Virus-Induced Oxidative Stress, Genomic Damage, and Aberrant Epigenetic Alterations. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3179421. DOI: 10.1155/2017/3179421.
17. Cinatl J., Morgenstern B., Bauer G. et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*. 2003;361(9374):2045–2046. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13615-x.
18. Nascimento M., De Araujo D. Exploring the pharmacological potential of glycyrrhizic acid: from therapeutic applications to trends in nanomedicine. *Future Pharmacol*. 2022;2(1):1–15. DOI: 10.3390/futurepharmacol2010001.
19. Bordbar N., Karimi M.H., Amirghofran Z. The effect of glycyrrhizin on maturation and T cell stimulating activity of dendritic cells. *Cell Immunol*. 2012;280(1):44–49. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.11.013.
20. Ayeka P.A., Bian Y., Githaiga P.M., Zhao Y. The immunomodulatory activities of licorice polysaccharides (Glycyrrhiza uralensis Fisch.) in CT 26 tumor-bearing mice. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):536. DOI: 10.1186/s12906-017-2030-7.

21. Chang Y.L., Chen C.L., Kuo C.L. et al. Glycyrrhetic acid inhibits ICAM-1 expression via blocking JNK and NF-kappaB pathways in TNF-alpha-activated endothelial cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(5):546–553. DOI: 10.1038/aps.2010.34.
22. Richard S.A. Exploring the Pivotal Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Potentials of Glycyrrhizin and Glycyrrhetic Acids. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:6699560. DOI: 10.1155/2021/6699560.
23. Ahmad A., Tiwari R.K., Mishra P. et al. Antiproliferative and apoptotic potential of Glycyrrhizin against HPV16+ Caski cervical cancer cells: A plausible association with downregulation of HPV E6 and E7 oncogenes and Notch signaling pathway. *Saudi J Biol Sci.* 2022;29(5):3264–3275. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.01.054.
24. Филимонова М.С., Шимановский Н.Л. Влияние глицирризиновой кислоты на жизнеспособность клеток аденокарциномы шейки матки линии HeLa при разных концентрациях половых стероидных гормонов. *Химико-фармацевтический журнал.* 2024;58(1):3–9. Filimonova M.S., Shimanovskiy N.L. The effect of glycyrrhizinic acid on the viability of HeLa cervical adenocarcinoma cells at different concentrations of sex steroid hormones. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal.* 2024;58(1):3–9 (in Russ.).
25. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. Savel'yeva G.M., Sukhikh G.T., Manukhin I.B. Gynecology: national guidelines. М.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).
26. Remoue F., Jacobs N., Miot V. et al. High intraepithelial expression of estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1660–1665. DOI: 10.1016/s0002-9378(03)00852-4.
27. Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.И. и др. Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки: терапевтические и патогенетические возможности активированной глицирризиновой кислоты. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(4):301–305. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorring H.I. et al. Low-grade squamous intraepithelial lesion: therapeutic and pathogenic properties of activated glycyrrhizinic acid. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(4):301–305 (in Russ.).
28. Франкевич В.Е., Назарова Н.М., Довлетханова Э.Р. и др. Протеомный анализ цервиковагинальной жидкости при применении активированной глицирризиновой кислоты у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки. *Акушерство и гинекология.* 2022;5:109–117. DOI: 10.18565/aig.2022.5.109-117. Frankevich V.E., Nazarova N.M., Dovlethanova E.R. et al. Proteomic analysis of cervicovaginal fluid of patients with HPV-associated cervical lesions treated with activated glycyrrhizinic acid. *Obstetrics and gynecology.* 2022;5:109–117 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.5.109-117.
29. Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Липова Е.В. Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты при вульвовагинитах, цервицитах и генитальной папилломавирусной инфекции. *Акушерство и гинекология.* 2019;9:153–158. DOI: 10.18565/aig.2019.9.153-158. Rakhmatullina M.R., Bolshenko N.V., Lipova E.V. Experience of application of activated glycyrrhizinic acid in vulvovaginitis, cervicitis and genital papillomavirus infection. *Obstetrics and gynecology.* 2019;9:153–158 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.9.153-158.
30. Стародубцева Н.Л., Чаговец В.В., Назарова Н.М. и др. Изменение липидома эпителия шейки матки при ВПЧ-ассоциированных поражениях. *Медицинский оппонент.* 2022;4(20):28–35. Starodubtseva N.L., Chagovets V.V., Nazarova N.M. et al. Changes in the lipidome of the cervical epithelium in HPV-associated lesions. *Meditsinskiy opponet.* 2022;4(20):28–35 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мандрыкина Жанна Анатольевна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5702-3412.

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Ибрагимова Динара Мурадovна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5350-7409.

**Казиева Милана Давудова** — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

**Филимонова Марианна Сергеевна** — аспирант кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

**Шимановский Николай Львович** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8887-4420.

**Ахметгалиев Артур Ринатович** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

**Контактная информация:** Филимонова Марианна Сергеевна, e-mail: 1622840@mail.ru.

**Источники финансирования:** лабораторное исследование ВПЧ-ПАП-тест жидкостный с определением коэкспрессии онкобелков p16/Ki67 эпителия шейки матки выполнялось на базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора при финансовой поддержке ООО «ИНВАР».

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 23.03.2024.**

**Поступила после рецензирования 16.04.2024.**

**Принята в печать 30.04.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Zhanna A. Mandrykina** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5702-3412.

**Yulia E. Dobrokhotova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Dinara M. Ibragimova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5350-7409.

**Milana D. Kazieva** — Senior Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation.

**Marianna S. Filimonova** — postgraduate student of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology

named after Academician P.V. Sergeev, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation.

**Nikolay L. Shimanovsky** — Dr. Sc. (Med.), Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8887-4420.

**Artur R. Akhmetgaliev** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation.

**Contact information:** Marianna S. Filimonova, e-mail: 1622840@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the laboratory study of liquid-based HPV-PAP test with the determination of the p16/Ki67 oncogenic protein co-expression in the cervical epithelium was performed on the basis of the Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare (Rosпотребнадзор) supported by INVAR LLC.

There is no conflict of interest.

Received 23.03.2024.

Revised 16.04.2024.

Accepted 30.04.2024.

Не имеет  
ограничений  
по полу и  
возрасту

# Эпиген Интим спрей

Единственное лекарственное  
средство на основе  
**активированной  
глицирризиновой кислоты**

Оказывает комплексное действие  
для контроля инфекций  
и облегчения симптомов:\*

- Противовирусное
- Иммуностимулирующее
- Противовоспалительное
- Регенерирующее
- Противозудное

Разрешен  
к применению  
у беременных  
и кормящих



Узнать подробнее  
[www.epigen.ru](http://www.epigen.ru)

\* Указанных в инструкции по медицинскому применению препарата Эпиген Интим

Номер рег. удостоверения П N011741/02

Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО  
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-8

# Вторичные мессенджеры инсулина при синдроме поликистозных яичников и методы его патогенетической коррекции

И.А. Иванов, Г.И. Табеева, А.А. Сметник

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

Изучение новых механизмов формирования инсулинорезистентности является необходимым условием разработки новых, патогенетически обоснованных методов терапии синдрома поликистозных яичников (СПЯ) и коррекции ассоциированных с ним нарушений углеводного и жирового обмена. Важными регуляторами сигналинга инсулина выступают его вторичные мессенджеры: миоинозитол (МИ), D-хироинозитол (ДХИ) и  $\alpha$ -липоевая кислота (АЛК), которые опосредуют различные эффекты инсулина. Так, МИ индуцирует поглощение глюкозы клетками, усиливает гликолиз, тогда как ДХИ стимулирует гликогенез и регулирует энергетический обмен. Физиологическое для ооцитов соотношение МИ и ДХИ является важным условием оогенеза, стероидогенеза и регуляции менструального цикла. АЛК оказывает инсулиномиметическое действие путем индукции транслокации глюкозы в клетки, антиоксидантного и противовоспалительного влияния на клетки поджелудочной железы, а также путем подавления липолиза и снижения уровня триглицеридов. Крупные исследования, метаанализы и систематические обзоры демонстрируют важную роль МИ, ДХИ и АЛК в терапии пациенток с СПЯ. На фоне их приема продемонстрировано, в том числе на собственных клинических наблюдениях, снижение индекса НОМА, уровня глюкозы, инсулина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, индекса массы тела, что восстанавливает овуляцию и ритм менструации у данных пациенток, а также способствует снижению рисков сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром поликистозных яичников, инозитол, миоинозитол, D-хироинозитол,  $\alpha$ -липоевая кислота, инсулинорезистентность, жировой обмен, неалкогольная жировая болезнь печени.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Иванов И.А., Табеева Г.И., Сметник А.А. Вторичные мессенджеры инсулина при синдроме поликистозных яичников и методы его патогенетической коррекции. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):135–143. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-8.

## Secondary messengers of insulin in polycystic ovary syndrome and its pathogenically-oriented treatment

I.A. Ivanov, G.I. Tabeeva, A.A. Smetnik

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

The study of new mechanisms of insulin resistance (IR) formation is a prerequisite for the development of new pathogenetically-oriented therapies of polycystic ovary syndrome (PCOS) and the treatment of associated disorders of carbohydrate and fat metabolism. Important regulators of insulin signaling are its secondary messengers, namely myo-inositol (MI), D-chiro inositol (DCI), and  $\alpha$ -lipoic acid (ALA), which mediate various effects of insulin. Consequently, MI induces cellular glucose uptake and enhances glycolysis, whereas DCI stimulates glycogenesis and regulates energy metabolism. The physiologic MI/DCI ratio for oocytes is crucial for oogenesis, steroidogenesis, and the regulation of the menstrual cycle. ALA provides insulinomimetic effects through the induction of glucose translocation into cells, antioxidant and anti-inflammatory effects on pancreatic cells, and the suppression of lipolysis and the reduction of triglyceride levels. A wealth of evidence from large-scale studies, meta-analyses, and systematic reviews has demonstrated the crucial role of MI, DCI, and ALA in the treatment of PCOS. A multitude of studies, including those conducted by the authors, have demonstrated that the administration of these substances results in a reduction in HOMA, levels of glucose, insulin, triglycerides, low-density lipoproteins, and body mass index. This, in turn, has been shown to restore ovulation and the menstrual cycle in women with PCOS, as well as to reduce the risk of cardiometabolic diseases, including diabetes and nonalcoholic fatty liver disease.

**KEYWORDS:** polycystic ovary syndrome, inositol, myo-inositol, D-chiro inositol, alpha-lipoic acid, insulin resistance, fat metabolism, nonalcoholic fatty liver disease.

**FOR CITATION:** Ivanov I.A., Tabeeva G.I., Smetnik A.A. Secondary messengers of insulin in polycystic ovary syndrome and its pathogenically-oriented treatment. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(2):135–143 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-8.

## ВВЕДЕНИЕ

Частота выявления синдрома поликистозных яичников (СПЯ) неуклонно растет, и в настоящее время считается, что он может затрагивать до 15–20% женского населе-

ния [1]. Данный синдром характеризуется многогранностью клинических проявлений, включая ановуляцию, ассоциированную с ней олигоаменореею и бесплодие, а также клиническую и/или биохимическую гиперандро-

гению. Но, вероятно, более важно, что многие патологические изменения, характерные для СПЯ, протекают латентно, без явных фенотипических проявлений, при этом провоцируют значимую соматическую патологию. Они включают нарушения углеводного и жирового обмена и связанные с ними риски формирования сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Представления об этиопатогенетических основах СПЯ менялись на протяжении десятилетий и остаются предметом дискуссий, однако одними из ключевых элементов теории возникновения СПЯ рассматриваются инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия (ГИ) [4].

## Углеводный и жировой обмен при СПЯ

Инсулинорезистентность — это патологическое состояние, характеризующееся нарушением способности инсулина стимулировать захват глюкозы клетками-мишенями, вследствие чего ее уровень в сыворотке крови повышается, а синтез инсулина компенсаторно увеличивается [4, 5]. ГИ через центральные рецепторы нарушает пульсационную секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, тем самым индуцируя выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ), который, в свою очередь, повышает продукцию андрогенов тека-клетками яичников [5–7]. По разным данным, повышение уровня ЛГ наблюдается у 30–90% пациенток с СПЯ, а те или иные проявления гиперандрогении, включая акне, гирсутизм и алопецию, — у 65–75% [8, 9]. При этом в отличие от других органов и тканей яичники сохраняют нормальную чувствительность к инсулину, что получило название «овариальный парадокс» [6, 10]. Вследствие этого при системной ИР и ГИ яичники подвергаются чрезмерному воздействию инсулина, это снижает чувствительность гранулезных клеток ооцитов к действию ФСГ, что совместно с повышением уровня ЛГ нарушает фолликулогенез [11, 12]. Кроме того, повышенный уровень инсулина может вызывать несвоевременную экспрессию рецепторов ЛГ в мелких фолликулах, что приводит к преждевременной терминальной дифференцировке гранулезы и остановке созревания ооцитов. Исследования показали, что инсулин может напрямую влиять на стероидогенез, в частности индуцировать синтез андрогенов и снижать уровень глобулина, связывающего половые гормоны, без изменения секреции гонадотропинов. Нарушение секреции гонадотропинов, рецепторного аппарата фолликулов и гиперандрогения приводят к ановуляции, олиго- или аменорее и бесплодию, основой которых является ИР [11–13].

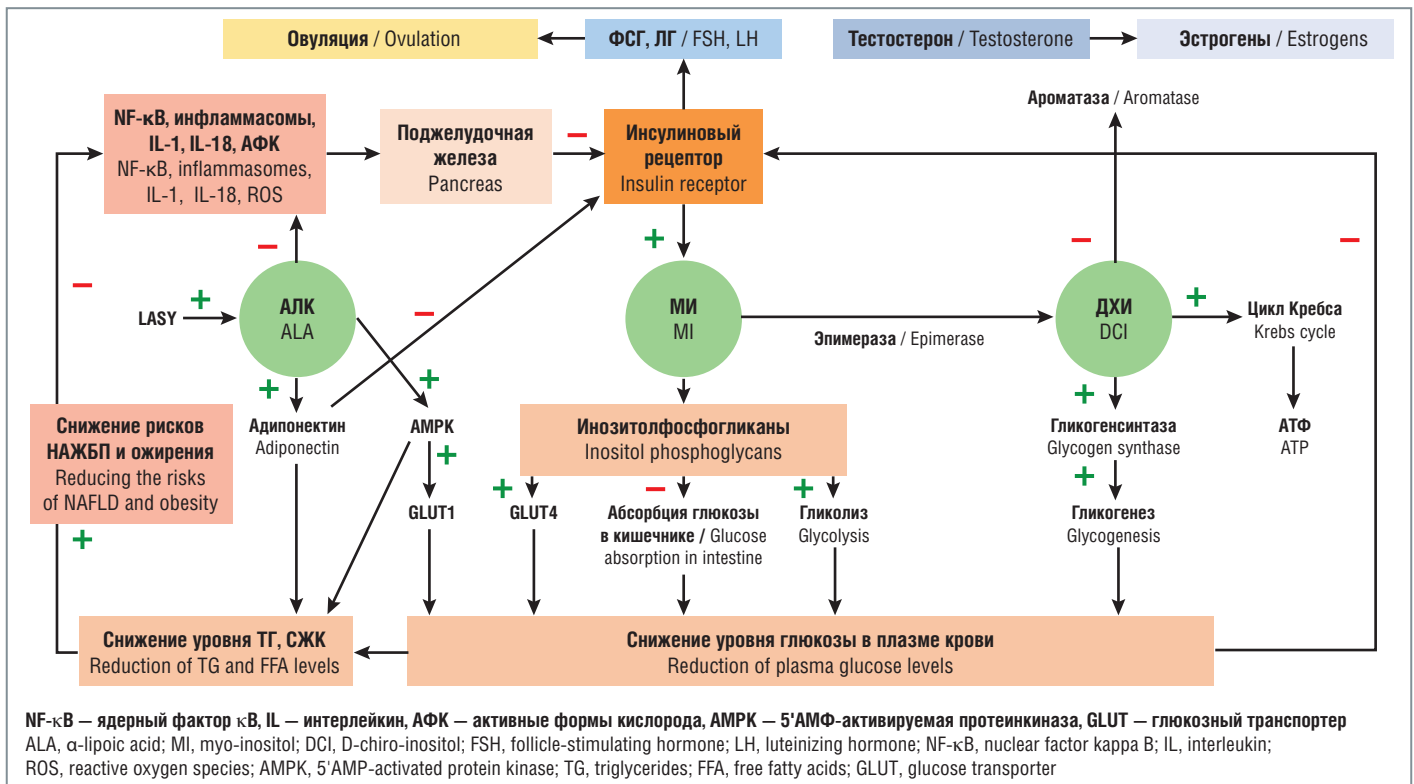
Однако на современном этапе развития науки диагностика ИР не столь однозначна. Единственным прямым методом ее оценки является гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест, который сложен в проведении и не применяется в клинической практике. Наиболее распространенные и доступные методы — непрямые, включающие глюкозотолерантный тест, индекс НОМА. Согласно данным литературы ИР затрагивает около 50–70% женщин с СПЯ, а при наличии ожирения частота увеличивается до 95%. Но ввиду несовершенства существующих методов диагностики реальная распространенность ИР может быть еще выше [14–16]. По результатам клэмп-теста, по сравнению со здоровыми женщинами, у пациенток с СПЯ чув-

ствительность к инсулину ниже на 27%, причем без четкой корреляции с индексом массы тела (ИМТ) [17], и может затрагивать до 86,6% пациенток [16, 17].

Инсулинорезистентность тесно взаимосвязана с нарушениями не только углеводного, но и липидного обмена, провоцируя в том числе увеличение висцеральной жировой массы. Так, при СПЯ от 30 до 70% пациенток имеют избыточную массу тела и ожирение [18, 19], к 40 годам у каждой второй может развиваться метаболический синдром (МС) или СД 2 типа (СД2) [1], а скорость прогрессии с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) вплоть до СД2 выше, чем в среднем в популяции [19, 20]. В исследовании Г.Е. Чернуха и соавт. [21] избыточная масса тела и ожирение имелись примерно у каждой третьей (37,2%) пациентки с СПЯ, однако по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрия), избыток жировой ткани встречался вдвое чаще — у 73,6%. Авторы отмечают высокую распространенность так называемого скрытого ожирения, при котором у женщин с нормальным ИМТ может быть избыток жировой ткани. Согласно этим результатам риск скрытого ожирения имеется уже при ИМТ 23 кг/м<sup>2</sup> и более [21]. Важно отметить значительное повышение массы и доли висцеральной жировой ткани, которая считается метаболически более активной и неблагоприятной. Широко известна ассоциированность висцерального ожирения с МС, что обусловлено более выраженными нарушениями липидного и эндокринного обмена, секрецией провоспалительных медиаторов, обуславливающих системное воспаление [21, 22].

Известно, что нарушения углеводного обмена и ожирение тесно связаны с окислительным стрессом, воспалением, накоплением свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) в печени, и в конечном итоге развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) — состояния аккумуляции гепатоцитами жировой ткани. При наличии данных факторов частота НАЖБП может достигать 70–90% и более [23]. При НАЖБП липолиз в жировой ткани усиливается, в то время как β-окисление жирных кислот в печени снижается, что приводит к гипертриглицеридемии, гиперликемии, усугубляя ИР и завершая порочный круг СПЯ, ожирения и дислипидемии. Вследствие этого остается неясной первоначальная причина ИР при СПЯ. Считается, что ИР является эндогенной, но может прогрессировать при наличии ожирения [8]. С одной стороны, у пациенток с СПЯ и ожирением в ответ на введение инсулина отмечаются пониженная утилизация глюкозы и липолиз [24], но с другой — аналогичные результаты наблюдались также у женщин с СПЯ при отсутствии ожирения, НТГ, что подтверждает эндогенный генез ИР<sup>1</sup> [25]. С учетом сложности патогенеза заболевания первой линией терапии, согласно клиническим рекомендациям, остаются симптоматическая терапия, в частности комбинированные оральные контрацептивы, стимуляция овуляции и программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [26, 27]. Разработка патогенетически обоснованной терапии остается приоритетным направлением исследований по СПЯ. С учетом значимой роли ИР инсулинорезистентности входят в современные протоколы ведения пациенток с СПЯ, и в частности их наиболее изученный представитель метформин, хотя его эффективность в отношении регуляции цикла составляет лишь 27–53% [28]. Другим лимитирую-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников. 2021.



**Рисунок.** α-Липоевая кислота, МИ и ДХИ в регуляции углеводного и жирового обмена  
**Figure.** α-Lipoic acid, MI, and DCI in the regulation of carbohydrate and fat metabolism

щим фактором метформина являются побочные эффекты, возникающие, по разным данным, в 60–74% случаев, включая боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, потерю аппетита, метеоризм, что снижает комплаентность [27, 29]. Вследствие этого в последние годы один из основных векторов научных исследований направлен на изучение новых звеньев регуляции углеводного обмена и поиск точек терапевтического воздействия на ИР с меньшим количеством побочных эффектов. Одними из таковых стали миоинозитол (МИ), D-хироинозитол (ДХИ) и α-липоевая кислота (АЛК) (см. рисунок).

### Роль инозитолов в сигналинге инсулина

Инозитол — вторичный мессенджер инсулина, передающий сигнал от инсулинового рецептора к таргетным генам и регулирующий метаболизм глюкозы. В настоящее время установлено участие иноzitола в регуляции таких физиологических процессов, как оплодотворение, оогенез, эмбриогенез, регенеративные процессы и жировой обмен [30, 31]. Инозитол представлен в виде девяти стереоизомеров, наиболее биологически важными из которых считаются МИ и ДХИ. В небольшом количестве МИ синтезируется в печени, головном мозге, почках, яичках, молочной железе, но в основном поступает с пищей [31]. При взаимодействии инсулина с рецептором активируется внутриклеточный синтез МИ, а также его метаболитов. Одними из них являются инозитолфосфогликаны, которые подавляют всасывание глюкозы в двенадцатиперстной кишке, участвуют в поглощении глюкозы клетками, индуцируя транслокацию белков — переносчиков глюкозы (в частности, GLUT4) через клеточную мембрану, тем самым снижая уровень глюкозы в крови [8, 32, 33]. Другой метаболит — ДХИ,

который стимулирует гликогенсинтазу, ключевой фермент, трансформирующий глюкозу в гликоген. ДХИ способствует включению глюкозы в цикл Кребса, приводящему к синтезу АТФ, тем самым играя ключевую роль в энергетическом обмене [34, 35].

Как МИ, так и ДХИ проявляют инсулиномиметические свойства, снижая уровень глюкозы в крови после приема пищи, однако их действие разнонаправленно. При воздействии ДХИ метаболизм глюкозы смещается в сторону гликогенеза, МИ — в сторону гликолиза и поглощения глюкозы клетками. Существует и обратная взаимосвязь — при ГИ и ИР синтез инозитолов снижается [8, 36]. С учетом их различных функций, для адекватной передачи сигналов инсулина необходимо определенное соотношение МИ и ДХИ в цитоплазме клеток конкретной ткани, соответствующее ее метаболической активности [30, 37]. ДХИ индуцирует гликогенез, поэтому его концентрация выше в тканях, депонирующих гликоген, включая печень, жировую ткань, мышцы, и ниже — в активно использующих глюкозу [30]. И напротив, вследствие способности МИ индуцировать поступление глюкозы в клетки его концентрация выше в органах с высоким энергетическим потреблением, в частности в яичниках. Так, например, в фолликулярной жидкости соотношение МИ и ДХИ составляет 100:1, тогда как в плазме крови — лишь 40:1 [38–40]. Конвертация МИ в ДХИ происходит под действием фермента эпимеразы, активность которой инсулинозависима. В ответ на ГИ в тека-клетках яичников отмечается повышение активности эпимеразы, что приводит к чрезмерной конвертации МИ в ДХИ со снижением соотношения МИ и ДХИ до 0,2:1, что в конечном итоге и нарушает передачу сигнала инсулина. Таким образом, при СПЯ может наблюдаться не только снижение содержания МИ, но и избыток ДХИ [34, 40, 41].

## Функции АЛК в углеводном обмене

Помимо инозитолов, не менее важным посредником инсулина выступает АЛК. Это производное жирных кислот, синтезируемое в митохондриях, обладающее выраженным противовоспалительным и антиоксидантным действием, а также играющее важную роль в регуляции углеводного и жирового обмена [42–45]. Основным механизмом инсулиноподобного действия АЛК заключается в индукции его фермента АМРК на плазматической мембране адипоцитов, скелетных мышцах и печени, что приводит к транслокации белков — переносчиков глюкозы GLUT4 и GLUT1. Эти белки транспортируют глюкозу в клетки, тем самым опосредуют эффект инсулина, снижают уровень глюкозы плазмы и ГИ [46]. АМРК также ингибирует синтез СЖК и их накопление в адипоцитах и печени [46, 47]. Во-вторых, АЛК и ее метаболиты являются мощными антиоксидантами и супрессорами воспаления, опосредованного сигнальным путем NF-κB. АЛК блокирует транслокацию NF-κB в ядро, снижая высвобождение провоспалительных цитокинов. Таким образом, АЛК оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее влияние на β-клетки поджелудочной железы, синтезирующие инсулин [48, 49]. В серии исследований было показано, что АЛК снижает выработку ряда активных веществ, вызывающих пироптоз (особый вид программируемой клеточной гибели) и повреждающих β-клетки поджелудочной железы, а также оказывает ингибирующее влияние на воспалительные факторы, включая инфламасомы, IL-1, IL-18, олеиновую кислоту и АФК. Захват АФК АЛК и ее метаболитами стимулирует выработку антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы 1, защищая клетку от окислительного повреждения [49–51]. Таким образом, АЛК снижает секрецию инсулина и повышает чувствительность к нему, что является компенсаторным механизмом, защищающим β-клетки от истощения и оказывающим протективный эффект в отношении формирования ИР и СД [52, 53]. Соответственно дефицит АЛК ассоциирован с нарушением поглощения глюкозы клетками, а следовательно, способствует индукции системной ИР [54]. Это подтверждается тем, что у пациентов с ИР наблюдается дефицит фермента синтазы липоевой кислоты (LASY), ответственного за синтез АЛК. Дефицит LASY приводит к снижению концентрации АЛК, затем АМРК, GLUT4, снижению поглощения глюкозы, а соответственно, к ИР [54]. При комбинированном дефиците LASY и эпимеразы, ответственной за конверсию МИ и ДХИ, риск развития ГИ и СД повышается в еще большей степени [54]. Кроме того, поскольку основной источник инозитолов экзогенный (алиментарный), то АЛК синтезируется внутриклеточно и представляет собой своего рода «резервную систему» транслокации глюкозы при недостаточной концентрации МИ. На основании вышесказанного можно заключить, что для нормального функционирования яичников необходимо восстановление физиологических концентраций и соотношения всех участников передачи сигнала инсулина, включая МИ, ДХИ и АЛК [30, 39].

## Роль вторичных мессенджеров инсулина в терапии СПЯ

За последние годы накоплен существенный пул исследований, изучавших терапевтические механизмы и эффективность медиаторов инсулина. Известно, что у пациенток с СПЯ МИ индуцирует транслокацию глюкозы в клетки,

снижая ее уровень в крови и тем самым компенсируя ГИ, а также повышает чувствительность яичников к ФСГ. Это улучшает энергообмен ооцитов, повышает мейотическую активность, качество ооцитов и регулирует менструальный цикл [55]. Восстановление менструальной функции происходит за счет нормализации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, ввиду снижения ГИ и гиперандрогении, а также снижения активности эпимеразы в тека-клетках яичников у женщин с СПЯ [55]. Дотация МИ и ДХИ может улучшать оогенез, качество ооцитов и эмбрионов, что продемонстрировано в программах ВРТ, в которых требовалась меньшая суммарная доза гонадотропинов и были короче протоколы стимуляции [56, 57]. Помимо этого, восстановление чувствительности тканей к инсулину при приеме инозитола является ключевым механизмом улучшения метаболических показателей, ассоциированных с ИР. В многочисленных исследованиях [58, 59] показано, что применение добавок МИ и ДХИ увеличивает внутриклеточную концентрацию фосфолипидов инозитола, снижает уровень инсулина и индекс НОМА. При этом инозитолы не вызывали побочных эффектов в отличие от препаратов группы бигуанидов. Вследствие вышеуказанного инозитол был включен в международные клинические протоколы по СПЯ, в том числе наиболее актуальные на данный момент рекомендации 2023 г. Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) [27], как рекомендованная терапия при СПЯ. Систематический Кохрейновский обзор, проанализировавший 42 рандомизированных клинических исследования (РКИ) эффективности различных инсулиносенситайзеров, заключил, что терапия ДХИ повышала вероятность овуляции в 3,57 раза, в то время как метформин — лишь в 1,72 раза. Однако авторы указывают, что необходимы дальнейшие исследования для повышения достоверности результатов [60, 61]. Кроме того, существуют обратные данные, что монотерапия ДХИ ассоциирована с негативным влиянием на активность фермента ароматазы и еще большим увеличением продукции андрогенов яичниками [62, 63].

При этом комбинация МИ и ДХИ продемонстрировала высокую эффективность в многочисленных исследованиях. Их прием в течение 3–6 мес. может восстанавливать овуляторный менструальный цикл, снижать содержание биомаркеров оксидативного стресса, нормализовать гормональный профиль у женщин с СПЯ, включая уровень андрогенов и ЛГ, а также метаболические показатели: ИР, глюкозу, инсулин, индекс НОМА, ИМТ [64–68]. В работе О.А. Пустыниной [69] на фоне трехмесячного курса приема комбинации МИ и ДХИ в соотношении 40:1 отмечено статистически значимое снижение ИМТ, ИР и количества пациенток с ГИ в 2,4 раза, а также уровней общего тестостерона в 1,3 раза, свободного тестостерона в 1,45 раза.

Наибольшая эффективность данного соотношения была доказана в ряде научных публикаций. Так, в исследовании на мышах продемонстрировано, что применение МИ и ДХИ в соотношении 40:1 приводило к более быстрому регрессу морфологических изменений яичников и восстановлению фертильности при СПЯ по сравнению с концентрациями 5:1; 20:1; 80:1, а более высокое содержание ДХИ негативно влияло на структуру яичников [70]. В исследовании M. Nordio et al. [71] проводилось сравнение эффективности различных концентраций МИ и ДХИ (1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1, 80:1) при СПЯ в течение 3 мес. У пациенток, получавших МИ и ДХИ в соотношении 40:1, наблюдалось наиболее выраженное, по сравнению с другими, снижение

уровня ЛГ, тестостерона, инсулина и индекса НОМА, а в 62,5% случаев отмечена нормализация ритма менструального цикла. Схожие результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании E. Benelli et al. [72], где отмечается, что прием комбинации МИ и ДХИ в соотношении 40:1 в течение 6 мес. приводил к снижению уровня ЛГ, свободного тестостерона, инсулина натощак и индекса НОМА. На основании данных результатов, согласно консенсусному заключению экспертов по терапии СПЯ и инсулинозависимого СД инозитолом "The Expert Group on Inositol", прием МИ и ДХИ в соотношении 40:1 служит важным фактором нормализации их соотношения в фолликулярной жидкости и функции яичников у женщин с СПЯ [41].

Наличие множества крупных исследований позволило совету экспертов сделать также заключение об эффективности АЛК и рекомендовать рассмотрение ее в качестве перспективного терапевтического средства при эндокринных заболеваниях, ассоциированных с ИР, в частности СПЯ [54]. Так, например, в работе U. Masharani et al. [44] проводилась монотерапия АЛК пациенток с СПЯ без ожирения и НТГ. Ключевым преимуществом данной работы была оценка ИР с помощью гиперинсулинемического эугликемического клэмп-теста. После 16 нед. терапии отмечено статистически значимое повышение чувствительности к инсулину и захвата глюкозы, а также снижение уровня ТГ, что указывает также на антиатерогенное действие АЛК. Эффективность АЛК при СПЯ подтверждается результатами наиболее крупного и актуального на сегодняшний день систематического обзора и метаанализа 2024 г. Согласно его данным, прием АЛК приводит к снижению уровня глюкозы натощак (стандартизованная разность средних (SMD) -0,60), индекса НОМА (SMD -2,03), инсулина (SMD -0,74), ЛГ в первые 12 нед. (SMD -5,09). Полученные данные, по мнению авторов, могут указывать на перспективность применения АЛК при СПЯ, однако требуются более подробные исследования с оценкой дозы и длительности терапии [73]. Ряд метаанализов продемонстрировал, что АЛК способствует небольшому, но статистически значимому снижению массы тела и ИМТ по сравнению с плацебо. Это указывает на то, что АЛК влияет на важные патогенетические звенья нарушенного углеводного обмена, но для нормализации массы тела ключевым элементом остается формирование стойкого дефицита калорий [74, 75].

В научной литературе большая часть исследований описывает влияние АЛК при СПЯ при совместном приеме с МИ. A.D. Genazzani et al. [76] оценивали эффективность комбинации 400 мг АЛК и 1 г МИ в течение 12 нед. у пациенток с СПЯ и ожирением. Результаты продемонстрировали снижение ИМТ, а также уровня ТГ, инсулина и глюкозы натощак и после углеводной нагрузки в рамках глюкозотолерантного теста. Причем МИ и АЛК модулируют различные части сигналинга инсулина, которые по-разному контролируют активность ЛГ и GLUT4 [13, 77]. В недавнем исследовании A.D. Genazzani et al. [77] сравнили эффективность МИ, АЛК и их комбинации у пациенток с СПЯ и избыточной массой тела. Пациентки во всех группах продемонстрировали положительный эффект: МИ значительно снизил уровень ЛГ, умеренно — инсулина, индекса НОМА; АЛК в большей степени улучшала показатели инсулина, индекса НОМА и ИМТ, существенно не влияя на ЛГ; тогда как комбинация МИ и АЛК влияла как на метаболический, так и на гормональный профиль [77]. В других работах у пациенток с СПЯ на фоне приема МИ и АЛК также продемонстриро-

вано укорочение менструального цикла, снижение ИМТ, индекса НОМА [78]. Синергический эффект МИ и АЛК может быть объяснен восстановлением различных механизмов передачи сигнала от инсулина к рецептору, а далее восстановлением пульсовой секреции ГнРГ, нормализацией секреции гонадотропинов и половых стероидов, в частности андрогенов [13]. По данным многочисленных исследований, у пациенток с СПЯ и ожирением при приеме МИ в комбинации с АЛК в течение 3 мес. наблюдалось укорочение цикла в среднем в 1,7–2,0 раза, тогда как полное восстановление менструального цикла отмечено у 24–51% пациенток. Также отмечено снижение других метаболических показателей: инсулина на 34–36%, глюкозы на 5,3–11%, индекса НОМА на 30–45%, ИМТ на 4,5–8,1%, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 5,5% и повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на 12,8%, наблюдались морфологические изменения, включая уменьшение объема яичников и числа антральных фолликулов [78, 79]. Примечательно, что у пациенток без признаков ГИ, НТГ и с нормальным индексом НОМА наблюдалось менее выраженное изменение вышеуказанных показателей [79, 80].

Помимо регуляции углеводного обмена, есть данные, что у пациенток с наследственной предрасположенностью к СД и с повышенным риском НАЖБП на фоне приема АЛК также наблюдалась нормализация уровней АЛТ и АСТ, что свидетельствует о положительном влиянии АЛК на функцию печени [81–83]. В исследовании H. Tutunchi et al. [23] оценивалось влияние МИ и АЛК на метаболические показатели у пациентов с НАЖБП. В работе отмечалось, что на фоне приема МИ в течение 3 мес. наблюдалось снижение уровней глюкозы, АЛТ, АСТ, общего холестерина и индекса НОМА, тогда как в группе АЛК отмечалось снижение показателей ЛПНП и АЛТ. Кроме того, систематический обзор и метаанализ [84] 14 РКИ с участием пациенток с СПЯ и другими метаболическими расстройствами продемонстрировал благоприятное влияние МИ на концентрации ТГ, холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. А в РКИ I. Capasso et al. [85] на фоне 6-месячной комбинированной терапии МИ и АЛК отмечено снижение индекса НОМА более чем на 20% у 66,7% пациенток с метаболическим синдромом, уровня инсулина — у 89,3%, ТГ — у 43,2% и повышение уровня ЛПВП на 48,6% по сравнению с группой, принимавшей плацебо. Одним из предполагаемых механизмов улучшения липидного профиля под действием АЛК, по-видимому, является коррекция ИР как одного из важнейших факторов риска НАЖБП. Но также значимым фактором выступает способность АЛК повышать активность липопротеинлипазы и лецитинхолестеринацилтрансферазы, участвующих в липолизе и синтезе ТГ, повышении активности АМРК и снижении окисления липидов, благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. Кроме того, АЛК подавляет дифференцировку адипоцитов, а также регулируют секрецию адипокинов и лептина, которые играют важную роль в формировании жирового гепатоза [23, 86].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о важной и взаимодополняющей роли МИ, ДХИ и АЛК в передаче сигнала инсулина, коррекции ИР и ГИ. Как показали крупные систематические обзоры и метаанализы, дотация данных элементов может приводить к статистически значимому улучшению показателей углеводного и липидного обмена, и, как следствие, облегчению клинической симптоматики у пациенток с СПЯ. В России зарегистрирована



биологически активная добавка (БАД) Дифертон, содержащая в двух таблетках (суточная доза) инозит 1127,6 мг, включая МИ 1100 мг, ДХИ 27,6 мг, АЛК 75 мг, которая показана к применению женщинам с СПЯ, а также с нарушенной чувствительностью к инсулину<sup>2</sup>.

## Собственный опыт терапии комбинацией МИ, ДХИ и АЛК пациенток с СПЯ

В рамках апробации терапии комбинацией МИ, ДХИ и АЛК на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Минздрава России в отделении гинекологической эндокринологии БАД Дифертон в течение 3 мес. применялась у пациенток с диагнозом СПЯ, которым не требовалась контрацепция. Диагноз СПЯ установлен на основании Роттердамских критериев, в соответствии с клиническими рекомендациями РОАГ (2021). На фоне лечения у всех пациенток оценивали клинический эффект, показатели гормонов (ФСГ, ЛГ, тестостерон общий), липидограммы, индекс НОМА, а также содержание печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза).

**Пациентка К., 21 год.** На момент обращения менструации нерегулярные, через 35–45 дней, в среднем 40 дней, ИМТ 28,5 кг/м<sup>2</sup> (избыточная масса тела). Уровень гормонов исходно на 3-й день менструального цикла (д.м.ц.): ФСГ 6,2 мМЕд/мл, ЛГ 13,2 мМЕд/мл, тестостерон 1,54 нмоль/л, что не превышало пороговых значений. Индекс НОМА был повышен и составил 2,8, тогда как уровень ТГ — 1,5 ммоль/л, ЛПНП — 3,1 ммоль/л и ЛПВП — 0,9 ммоль/л, т. е. были в норме. Через 3 мес. терапии Дифертоном отмечено укорочение менструального цикла в среднем на 4 дня, до 36 дней, что соответствует нормальным значениям, снижение уровня ЛГ до 9,4 мМЕд/мл, индекса НОМА до 2,2. Отмечались также изменения липидного профиля: уровень ТГ снизился до 1,4 ммоль/л, ЛПНП — до 2,8 ммоль/л и ЛПВП — до 1,1 ммоль/л. На фоне рационализации питания и терапии ИМТ также снизился до 25,1 кг/м<sup>2</sup>.

**Пациентка Л., 19 лет.** Нарушение ритма менструации — через 32–47 дней, в среднем 38 дней, избыточная масса тела (ИМТ 26,5 кг/м<sup>2</sup>). Исходный уровень гормонов на 3-й д.м.ц.: ФСГ 5,4 мМЕд/мл, ЛГ 9,8 мМЕд/мл, тестостерон повышен до 1,96 нмоль/л. Индекс НОМА, уровни ТГ, ЛПНП и ЛПВП были в рамках референтной нормы. Через 3 мес. приема Дифертон менструальный цикл сократился на 5 дней, до 33 дней, что соответствует норме, уровни ФСГ, ЛГ, индекс НОМА без существенной динамики, уровень тестостерона нормализовался и составил 1,65 нмоль/л. Отмечено также снижение ИМТ до 25,2 кг/м<sup>2</sup>.

**Пациентка Б., 25 лет.** Поликистозное строение яичников по данным УЗИ, олигоменорея, гиперандрогения, акне. Менструации через 32–67 дней, в среднем 45 дней, ИМТ 32,1 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует ожирению I степени. Уровень гормонов до старта терапии на 2-й д.м.ц.: ФСГ 8,3 мМЕд/мл, ЛГ 18,4 мМЕд/мл, тестостерон 2,1 нмоль/л. Индекс НОМА 2,7. Показатели жирового обмена также были нарушены: ТГ 1,6 ммоль/л, ЛПНП 3,3 ммоль/л и ЛПВП 0,8 ммоль/л. В течение 3 мес. приема Дифертон цикл укоротился на 4 дня и составил 41 день, уровень ЛГ составил 12,9 мМЕд/мл, индекс НОМА также снизился до 1,5, концентрация ТГ составила 1,5 ммоль/л, ЛПНП — 3,0 ммоль/л и ЛПВП — 0,9 ммоль/л. Уровень тестостерона

снизился до 1,81 нмоль/л, но оставался выше референтных значений, что, вероятно, связано с сохраняющимся избытком жировой ткани. ИМТ через 3 мес. составил 29,8 кг/м<sup>2</sup>.

На основе полученных результатов терапии Дифертоном можно отметить тенденцию к укорочению менструального цикла, что привело к его нормализации у двух пациенток за 3 мес. лечения. Также констатировали снижение массы тела, уровней ЛГ, общего тестостерона, ТГ, ЛПНП, индекса НОМА и повышение — ЛПВП, при этом ни в одном случае не отмечено побочных эффектов. Ни у одной из пациенток исходно не отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз. Необходимо дальнейшее наблюдение для уточнения эффекта от более длительной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая данные литературы, можно заключить, что изучение новых патогенетических звеньев ИР является ключевым в вопросах разработки новых патогенетически обоснованных методов терапии СПЯ. Инозитол является сенситизатором инсулина и реализует его разнонаправленные эффекты через стереоизомеры МИ и ДХИ, модулируя поглощение глюкозы клетками и синтез гликогена. АЛК — важный регулятор транслокации глюкозы в клетку, антиоксидант и противовоспалительный фактор. Комбинация МИ, ДХИ и АЛК оказывает синергическое влияние, снижающее ИР у пациенток с СПЯ, в том числе при ожирении и избыточной массе тела. Это оказывает положительный фенотипический эффект в виде регуляции менструального цикла, восстановления овуляции и снижения уровня андрогенов, а также улучшения показателей углеводного и жирового обмена, ускорения снижения массы тела, тем самым уменьшая риски ССЗ, НАЖБ и СД2. ▲

## Литература / References

1. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321–336. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698.
2. Rojas J., Chávez M., Olivar L. et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med.* 2014;2014:1–17. DOI: 10.1155/2014/719050.
3. De Sousa S.M.C., Norman R.J. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:140–151. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.01.006.
4. Ткачук В.А., Воротников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014;17(2):29–40. DOI: 10.14341/DM2014229-40.
5. Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus.* 2014;17(2):29–40. DOI: 10.14341/DM2014229-40.
6. Joham A.E., Norman R.J., Stener-Victorin E. et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668–680. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2.
7. Unluhizarci K., Karaca Z., Kelestimur F. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World J Diabetes.* 2021;12(5):616–629. DOI: 10.4239/wjdv12.i5.616.
8. Moghetti P., Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):233–244. DOI: 10.1007/s40618-020-01351-0.
9. Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020;25(23):5566. DOI: 10.3390/molecules25235566.
10. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456–488. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.

<sup>2</sup> Регистр лекарственных средств России. Дифертон. Инструкция к биологически активной добавке к пище. 2021. (Электронный ресурс.). URL: <https://www.rlsnet.ru/baa/diferton-86033> (дата обращения: 15.04.2024).

10. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2515–2516. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027.
11. De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V. et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):38. DOI: 10.1186/s12958-016-0173-x.
12. Behboudi-Gandevani S., Ramezani Tehrani F., Rostami Dovom M. et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):343–353. DOI: 10.3109/09513590.2015.1117069.
13. Guarano A., Capozzi A., Cristodoro M. et al. Alpha Lipoic Acid Efficacy in PCOS Treatment: What Is the Truth? *Nutrients*. 2023;15(14):3209. DOI: 10.3390/nu15143209.
14. Tosi F., Bonora E., Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2515–2521. DOI: 10.1093/humrep/dex308.
15. Cassar S., Misso M.L., Hopkins W.G. et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2619–2631. DOI: 10.1093/humrep/dew243.
16. Stepto N.K., Cassar S., Joham A.E. et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod*. 2013;28(3):777–784. DOI: 10.1093/humrep/des463.
17. Li W., Chen Q., Xie Y. et al. Prevalence and degree of insulin resistance in Chinese Han women with PCOS: Results from euglycaemic-hyperinsulinemic clamps. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):138–144. DOI: 10.1111/cen.13860.
18. Lim S.S., Davies M.J., Norman R.J., Moran L.J. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618–637. DOI: 10.1093/humupd/dms030.
19. Strauss J.F., Barbieri R.L. Yen & jaffe's reproductive endocrinology: Physiology, pathophysiology, and clinical management. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Health Sciences; 2019:115–121.
20. Lemieux I., Després J.-P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020;12(11):3501. DOI: 10.3390/nu12113501.
21. Чернуха Г.Е., Мирошина Е.Д., Кузнецов С.Ю. Иванов И.А. Индекс массы тела, композиционный состав тела и метаболический профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2021;10:103–111. DOI: 10.18565/aig.2021.10.103-111.
- Chernukha G.E., Miroshina E.D., Kuznetsov S.Yu., Ivanov I.A. Body mass index, body composition, and metabolic profile of patients with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;10:103–111 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.10.103-111.
22. Кологривова И.В., Винницкая И.В., Кошельская О.А., Сулова Т.Е. Висцеральное ожирение и кардиометаболический риск: особенности гормональной и иммунной регуляции. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(3):3–10. DOI: 10.14341/omet201733-10.
- Kologrivova I.V., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):3–10 (in Russ.). DOI: 10.14341/omet201733-10.
23. Tutunchi H., Arefhosseini S., Ebrahimi-Mameghani M. Clinical effectiveness of  $\alpha$ -lipoic acid, myo-inositol and propolis supplementation on metabolic profiles and liver function in obese patients with NAFLD: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;54:412–420. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.02.016.
24. Ciaraldi T.P. Cellular Insulin Resistance in Adipocytes from Obese Polycystic Ovary Syndrome Subjects Involves Adenosine Modulation of Insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(5):1421–1425. DOI: 10.1210/jc.82.5.1421.
25. Vigil P., Contreras P., Alvarado J.L. et al. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007;22(11):2974–2980. DOI: 10.1093/humrep/dem302.
26. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004.
27. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E. et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447–2469. DOI: 10.1210/clinem/dgad463.
28. Fruzzetti F., Perini D., Russo M. et al. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):39–42. DOI: 10.1080/09513590.2016.1236078.
29. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G. et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):511–514. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549656.
30. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1–8. DOI: 10.1155/2018/1968450.
31. Parthasarathy R., Eisenberg F. The inositol phospholipids: a stereochemical view of biological activity. *Biochem J*. 1986;235(2):313–322. DOI: 10.1042/bj2350313.
32. Laganà A., Vitale S., Nigro A. et al. Pleiotropic Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in Dysregulated Metabolic Homeostasis, Inflammation and Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):999. DOI: 10.3390/ijms17070999.
33. Chukwuma C.I., Ibrahim M.A., Islam M.S. Myo-inositol inhibits intestinal glucose absorption and promotes muscle glucose uptake: a dual approach study. *J Physiol Biochem*. 2016;72(4):791–801. DOI: 10.1007/s13105-016-0517-1.
34. Heimark D., McAllister J., Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J*. 2014;61(2):111–117. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0423.
35. Larner J. D-Chiro-Inositol — Its Functional Role in Insulin Action and its Deficit in Insulin Resistance. *Int J Exp Diabetes Res*. 2002;3(1):47–60. DOI: 10.1080/15604280212528.
36. Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A. et al. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1–12. DOI: 10.1155/2016/1849162.
37. Monastera G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
38. Пустотина О.А. Инозитол и липоевая кислота в лечении инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2020;12:209–216. DOI: 10.18565/aig.2020.12.209-216.
- Pustotina O.A. Inositol and lipoic acid in the treatment of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;12:209–216 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.12.209-216.
39. Facchinetti F., Dante G., Neri I. The Ratio of MI to DCI and Its Impact in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Experimental and Literature Evidences. In: Frontiers in Gynecological Endocrinology. 2016:103–109. DOI: 10.1007/978-3-319-23865-4\_13.
40. Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E. et al. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. *Reprod Sci*. 2014;21(7):854–858. DOI: 10.1177/1933719113518985.
41. Facchinetti F., Appetecchia M., Aragona C. et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):255–274. DOI: 10.1080/17425255.2020.1737675.
42. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J. et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(10):1149–1160. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.07.026.
43. Padmalayam I., Hasham S., Saxena U., Pillarisetti S. Lipoic Acid Synthase (LASy). *Diabetes*. 2009;58(3):600–608. DOI: 10.2337/db08-0473.
44. Masharani U., Gjerde C., Evans J.L. et al. Effects of Controlled-Release Alpha Lipoic Acid in Lean, Nondiabetic Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(2):359–364. DOI: 10.1177/193229681000400218.
45. Di Simone N., Di Nicuolo F., Marziani D. et al. Resistin modulates glucose uptake and glucose transporter-1 (GLUT-1) expression in trophoblast cells. *J Cell Mol Med*. 2009;13(2):388–397. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00337.x.

46. Tosi F., Negri C., Perrone F. et al. Hyperinsulinemia Amplifies GnRH Agonist Stimulated Ovarian Steroid Secretion in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1712–1719. DOI: 10.1210/jc.2011-2939.
47. Huang S.-Y., Chung M.-T., Kung C.-W. et al. Alpha-Lipoic Acid Induces Adipose Tissue Browning through AMP-Activated Protein Kinase Signaling in Vivo and in Vitro. *J Obes Metab Syndr.* 2024. DOI: 10.7570/jomes23048. Online ahead of print.
48. Ying Z., Kampfrath T., Sun Q. et al. Evidence that  $\alpha$ -lipoic acid inhibits NF- $\kappa$ B activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res.* 2011;60(3):219–225. DOI: 10.1007/s00011-010-0256-7.
49. Ma X., He P., Sun P., Han P. Lipoic Acid: An Immunomodulator That Attenuates Glycinin-Induced Anaphylactic Reactions in a Rat Model. *J Agric Food Chem.* 2010;58(8):5086–5092. DOI: 10.1021/jf904403u.
50. Jakimiuk A.J., Weitsman S.R., Navab A., Magoffin D.A. Luteinizing Hormone Receptor, Steroidogenesis Acute Regulatory Protein, and Steroidogenic Enzyme Messenger Ribonucleic Acids Are Overexpressed in Thecal and Granulosa Cells from Polycystic Ovaries 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1318–1323. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7318.
51. Di Nicuolo F., Specchia M., Trentavizi L. et al. An Emerging Role of Endometrial Inflammation in Reproduction: New Therapeutic Approaches. *Protein Pept Lett.* 2018;25(5):455–462. DOI: 10.2174/0929866525666180412160045.
52. Cirillo F., Catellani C., Lazzeroni P. et al. HMGB1 is increased in adolescents with polycystic ovary syndrome (PCOS) and decreases after treatment with myo-inositol (MYO) in combination with alpha-lipoic acid (ALA). *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(7):588–593. DOI: 10.1080/09513590.2020.1725967.
53. Fruzzetti F., Benelli E., Fidecicchi T., Tonacchera M. Clinical and Metabolic Effects of Alpha-Lipoic Acid Associated with Two Different Doses of Myo-Inositol in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:1–8. DOI: 10.1155/2020/2901393.
54. Genazzani A. Expert's opinion: integrative treatment with inositols and lipoic acid for insulin resistance of PCOS. *GREM Gynecol Reprod Endocrinol Metab.* 2020;3:146–157. DOI: 10.53260/GREM.201033.
55. Carlomagno G., Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(8):931–936. DOI: 21845803.
56. Bevilacqua A., Carlomagno G., Gerli S. et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology — assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(6):441–446. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006616.
57. Laganà A.S., Vitagliano A., Noventa M. et al. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):675–684. DOI: 10.1007/s00404-018-4861-y.
58. Michell R.H. Do inositol supplements enhance phosphatidylinositol supply and thus support endoplasmic reticulum function? *Br J Nutr.* 2018;120(3):301–316. DOI: 10.1017/S0007114518000946.
59. Vitagliano A., Saccone G., Cosmi E. et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(1):55–68. DOI: 10.1007/s00404-018-5005-0.
60. Facchinetti F., Orrù B., Grandi G., Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):198–206. DOI: 10.1080/09513590.2018.1540578.
61. Morley L.C., Tang T., Yasmin E. et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
62. Bevilacqua A., Dragotto J., Lucarelli M. et al. High Doses of D-Chiro-Inositol Alone Induce a PCO-Like Syndrome and Other Alterations in Mouse Ovaries. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5691. DOI: 10.3390/ijms22115691.
63. Sacchi S., Marinario F., Tondelli D. et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):52. DOI: 10.1186/s12958-016-0189-2.
64. Gateva A., Unfer V., Kamenov Z. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(7):545–550. DOI: 10.1080/09513590.2017.1421632.
65. Colazingari S., Treglia M., Najjar R., Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus d-chiro-inositol, rather than d-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1405–1411. DOI: 10.1007/s00404-013-2855-3.
66. Zeng L., Yang K. Effectiveness of myo-inositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2018;59(1):30–38. DOI: 10.1007/s12020-017-1442-y.
67. Pundir J., Psaroudakis D., Savnur P. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2018;125(3):299–308. DOI: 10.1111/1471-0528.14754.
68. Воронцова А.В., Гаспарян С.А., Громова О.А. и др. Заключение совещания экспертов «Обоснование применения средств на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла». *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):44–54. DOI: 10.17116/repro20202601144.
- Vorontsova A.V., Gasparyan S.A., Gromova O.A. et al. The conclusion of the Expert Council 'The product rationale based on inositol for use by patients with menstrual irregularities'. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):44–54 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20202601144.
69. Пустотина О.А., Расулова И.А. Влияние миоинозитола и Д-хироинозитола в соотношении 40:1 на гормональные и метаболические показатели у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология.* 2023;(9):170–178. DOI: 10.18565/aig.2023.203.
- Pustotina O.A., Rasulova I.A. The effect of myo-inositol and D-chiroinositol in a ratio of 40:1 on hormonal and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;(9):170–178 (in Russ.) DOI: 10.18565/aig.2023.203.
70. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):9387–9398. DOI: 10.1002/jcp.27623.
71. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5512–5521. DOI: 10.26355/eurrev\_201906\_18223.
72. Benelli E., Del Ghianda S., Di Cosmo C., Tonacchera M. A Combined Therapy with Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Improves Endocrine Parameters and Insulin Resistance in PCOS Young Overweight Women. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1–5. DOI: 10.1155/2016/3204083.
73. Abu-Zaid A., Baradwan S., Bukhari I.A. et al. The effect of alpha-lipoic acid supplementation on anthropometric, glycemic, lipid, oxidative stress, and hormonal parameters in individuals with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obstet Gynecol Sci.* 2024;67(1):17–29. DOI: 10.5468/ogs.23206.
74. Kucukgoncu S., Zhou E., Lucas K.B., Tek C. Alpha-lipoic acid (ALA) as a supplementation for weight loss: results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2017;18(5):594–601. DOI: 10.1111/obr.12528.
75. Vajdi M., Abbasalizad Farhangi M. Alpha-lipoic acid supplementation significantly reduces the risk of obesity in an updated systematic review and dose response meta-analysis of randomised placebo-controlled clinical trials. *Int J Clin Pract.* 2020;74(6):e13493. DOI: 10.1111/ijcp.13493.
76. Genazzani A.D., Shefer K., Della Casa D. et al. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(5):583–590. DOI: 10.1007/s40618-017-0782-z.
77. Genazzani A.D., Prati A., Marchini F. et al. Differential insulin response to oral glucose tolerance test (OGTT) in overweight/obese polycystic ovary syndrome patients undergoing to myo-inositol (MYO), alpha lipoic acid (ALA), or combination of both. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(12):1088–1093. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640200.
78. Fruzzetti F., Fidecicchi T., Palla G., Gambacciani M. Long-term treatment with  $\alpha$ -lipoic acid and myo-inositol positively affects clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(2):152–155. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640673.
79. Cianci A., Panella M., Fichera M. et al. d-chiro-Inositol and alpha lipoic acid treatment of metabolic and menses disorders in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(6):483–486. DOI: 10.3109/09513590.2015.1014784.

80. De Cicco S., Immediata V., Romualdi D. et al. Myoinositol combined with alpha-lipoic acid may improve the clinical and endocrine features of polycystic ovary syndrome through an insulin-independent action. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(9):698–701. DOI: 10.1080/09513590.2017.1313972.
81. Genazzani D.A. Effects of a Combination of Alpha Lipoic Acid and Myo-Inositol on Insulin Dynamics in Overweight/Obese Patients with PCOS. *Endocrinol Metab Syndr.* 2014;03(03). DOI: 10.4172/2161-1017.1000140.
82. Genazzani A.D., Santagni S., Rattighieri E. et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(6):438–443. DOI: 10.3109/09513590.2014.897321.
83. Ivanova L.A. Influence of Thioctic Acid on the Hyperinsulinemia and Ovarian Volume in Female Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Open J Endocr Metab Dis.* 2015;05(04):37–40. DOI: 10.4236/ojemd.2015.54005.
84. Tabrizi R., Ostadmohammadi V., Lankarani K.B. et al. The effects of inositol supplementation on lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):123. DOI: 10.1186/s12944-018-0779-4.
85. Capasso I., Esposito E., Maurea N. et al. Combination of inositol and alpha lipoic acid in metabolic syndrome-affected women: a randomized placebo-controlled trial. *Trials.* 2013;14:273. DOI: 10.1186/1745-6215-14-273.
86. Budin S.B., Kee K.P., Eng M.Y.S. et al. Alpha lipoic Acid prevents pancreatic islet cells damage and dyslipidemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Malays J Med Sci.* 2007;14(2):47–53. PMID: 22993491.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Иванов Илья Андреевич** — к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-0751-7566.

**Табеева Гюзьяль Искандеровна** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-1498-6520.

**Сметник Antonina Александровна** — к.м.н., президент Российского общества специалистов по гинекологической эндокринологии и менопаузе; заведующая отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ

АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-0627-3902.

**Контактная информация:** Иванов Илья Александрович, e-mail: doctor.i.ivanov@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 01.03.2024.**

**Поступила после рецензирования 28.03.2024.**

**Принята в печать 22.04.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Ilya A. Ivanov** — C. Sc. (Med.), researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0751-7566.

**Guzyal' I. Tabeeva** — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1498-6520.

**Antonina A. Smetnik** — C. Sc. (Med.), President of the Russian Society of Experts in Gynecological Endocrinology and Menopause; Head the Department of Gynecological Endocrinology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0627-3902.

**Contact information:** Ilya A. Ivanov, e-mail: doctor.i.ivanov@yandex.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 01.03.2024.**

**Revised 28.03.2024.**

**Accepted 22.04.2024.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-9

## Противоспаечные барьеры в оперативной гинекологии

О.В. Гудзь<sup>1</sup>, А.Н. Сулима<sup>1</sup>, И.С. Глазков<sup>1,2</sup>, З.С. Румянцева<sup>1</sup>, О.П. Миклин<sup>1</sup>, П.А. Ермачкова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация  
<sup>2</sup>ГБУЗ РК «Симферопольский КРД № 2», Симферополь, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре авторы изучили и описали современное состояние проблемы формирования послеоперационных спаек, а также существующие методы профилактики этого осложнения и факторы, способствующие уменьшению риска адгезии. Спаечная болезнь является одним из частых осложнений хирургических вмешательств. Операции на органах брюшной полости и малого таза могут повлечь за собой такие серьезные проблемы, как хронические боли, бесплодие, кишечная непроходимость и др. Несмотря на доступность и активное использование высокотехнологичного медицинского оборудования, спаечная болезнь может осложнить каждый случай оперативного вмешательства. В настоящее время обширные исследования привели к более глубокому пониманию процесса формирования адгезии, центральную роль в котором предположительно играет гипоксия клеток. Понимание этиологических факторов, приводящих к образованию спаек, позволит усовершенствовать технологию и разработать новые методы профилактики и лечения спаечной болезни, которые обеспечат клинически значимое улучшение по сравнению с существующими в настоящее время подходами к ограничению образования послеоперационных спаек. «Золотым стандартом» профилактики спайкообразования является квалифицированная хирургическая техника, уменьшение травмы тканей, особенно брюшины. В будущем все большее значение будут приобретать препараты для профилактики образования спаек и меры по снижению выраженности спаечного процесса.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** спаечная болезнь, противоспаечные барьеры, лапароскопия, гинекология, профилактика, послеоперационные спайки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гудзь О.В., Сулима А.Н., Глазков И.С., Румянцева З.С., Миклин О.П., Ермачкова П.А. Противоспаечные барьеры в оперативной гинекологии. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):144–149. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-9.

## Anti-adhesion barriers in operative gynecology

O.V. Gudz<sup>1</sup>, A.N. Sulima<sup>1</sup>, I.S. Glazkov<sup>1,2</sup>, Z.S. Rumyantseva<sup>1</sup>, O.P. Miklin<sup>1</sup>, P.A. Ermachkova<sup>1</sup><sup>1</sup>V.I. Vernadskiy Crimean State University, Simferopol, Russian Federation<sup>2</sup>Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2, Simferopol, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper provides a comprehensive study and detailed description of the state-of-the-art of the issue of postoperative adhesions, methods to prevent this complication, and factors that contribute to reducing the risk of adhesions. Adhesions are one of the most common complications of surgical interventions. Abdominal and pelvic surgery can provoke chronic pain, infertility, intestinal obstruction, and other complications. Despite the availability and active use of high-tech medical equipment, adhesions can complicate every surgical procedure. Extensive research has now led to a better understanding of the process of adhesion formation; cellular hypoxia is hypothesized to play a crucial role. A deeper understanding of the factors that provoke adhesions will improve technologies and the development of novel methods of prevention and treatment of adhesions. This will result in a clinically relevant improvement of current approaches employed to prevent postoperative adhesions. The gold standard for the prevention of adhesions is a qualified surgical technique and care to minimize tissue trauma, particularly to the peritoneum. In the future, drugs for the prevention of adhesions and measures to reduce their severity will become increasingly important.

**KEYWORDS:** adhesions, anti-adhesion barriers, laparoscopy, gynecology, prevention, postoperative adhesions.

**FOR CITATION:** Gudz' O.V., Sulima A.N., Glazkov I.S., Rumyantseva Z.S., Miklin O.P., Ermachkova P.A. Anti-adhesion barriers in operative gynecology. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(2):144–149 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-9.

### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день изучению патофизиологии и вопросам профилактики спайкообразования в акушерстве и гинекологии уделяется огромное внимание, в особенности с позиции сохранения репродуктивной функции и качества жизни женщины. Формирование спаек имеет клиническое значение у 60–90% пациенток после гинекологических операций [1, 2]. У 43–78% пациенток с воспалительными

заболеваниями органов малого таза (ОМТ) в анамнезе является спаечный процесс даже в отсутствие оперативного вмешательства [3]. У 70–90% женщин, подвергшихся оперативному вмешательству на органах брюшной полости, выявляется адгезивный процесс [4, 5]. В исследовании M.P. Diamond et al. [6] упоминается, что после гинекологической лапаротомии спайки *de novo* возникают у 51% пациенток, а после гинекологической лапароскопии —

у 12%. У женщин, перенесших повторную лапароскопию после гинекологических операций, спайки образуются в 55–100% случаев, причем этот показатель одинаков у мужчин и женщин, перенесших общехирургические операции [7]. В настоящее время установлено, что спайки образуются после всех видов интраабдоминальных вмешательств независимо от хирургического доступа (лапаротомия или лапароскопия) и вероятность повторного образования спаек очень высока [7].

На активность образования спаек влияет множество факторов, однако в большей степени она зависит от баланса между параллельно происходящими процессами репарации и фибринолиза [2, 8, 9]. Триггерами адгезивного процесса считаются: наружный генитальный эндометриоз, инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные патогенной и условно-патогенной флорой. Основным этиологическим фактором, инициирующим воспалительный процесс, считается хламидийная, гонококковая и микоплазменная инфекция [9]. Патогенетически это обусловлено ответной реакцией иммунной системы организма на белок теплового шока, находящийся на поверхности хламидийной клетки. Результатом этой реакции является развитие иммунопатологического процесса с выработкой аутоантител и, как следствие, хронического воспалительного процесса — формирования спаек с последующим трубно-перитонеальным бесплодием [10].

## ПАТОГЕНЕЗ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА

Патофизиология образования спаек уже давно является актуальной темой для научных исследований, однако на сегодняшний день определено, что независимо от этиологического фактора спайкообразование — универсальный локальный процесс, возникающий в результате механического или воспалительного повреждения листков брюшины [10, 11].

Обширные исследования привели к более глубокому пониманию процесса формирования адгезии, центральную роль в котором играет гипоксия. Гипоксия стимулирует каскад реакций, который приводит к окислительному стрессу, анаэробному метаболизму, образованию свободных радикалов и в конечном итоге к фенотипу адгезии [7]. Травматизация базальной мембраны, субэндотелиального слоя соединительной ткани, мезотелиальных клеток и внеклеточного матрикса брюшины запускают последовательный процесс воспаления, повышения сосудистой проницаемости, ишемии, экссудации, отложения фибрина, нарушения фибринолиза и неоангиогенеза [12]. Внеклеточный матрикс содержит множество компонентов, необходимых для заживления, включая коллаген, в частности I и III типа, фибронектин, гликопротеины, фибробласты, макрофаги, а также кровеносные и лимфатические сосуды [7]. Среди факторов неоангиогенеза выделяют окись азота ( $N_2O$ ), инсулиноподобный фактор роста 1, эпидермальный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, ангиогенин, тромбцитарный фактор роста и др. [10, 13]. М.Р. Diamond et al. [14] выделили фенотип спаек, представленный адгезивными фибробластами, которые обладают промежуточными свойствами между гладкомышечными клетками и фибробластами и имеют выраженную спаечную активность.

Важную роль играют активаторы плазминогена, сериновых протеаз, превращающие плазминоген в плазмин и ограничивающие развитие адгезии мезотелиальных клеток, выстилающих листки брюшины. Данные ферменты секретируются многими типами клеток и участвуют в механизмах регуляции протеолиза, включая ремоделирование тканей, миграцию клеток, фибринолиз, метастазирование опухолей и инвазивность. При потере мезотелиальных клеток и снижении активности активаторов плазминогена активируется процесс спайкообразования [15]. Патологически это описывается как ангиогенный, пролиферативный и иннервационный стресс, влекущий за собой чрезмерную активацию фибробластов, усиливающих коллагеногенез, образование цитокинов и прооксидантную активность клеток [13].

Обнаружено, что частота возникновения спаечного процесса зависит от генетической предрасположенности. Так, у пациенток с генотипом P-A2 гена GP IIIa в 3,5 раза чаще выявляется спаечный процесс [16]. Несмотря на небольшое количество обнаруженных однонуклеотидных полиморфизмов и мутаций, связанных с формированием спаечной болезни, различные генетические компоненты, сигнализирующие о формировании адгезии, могли бы помочь в выявлении пациентов с риском развития адгезии до операции, чтобы обеспечить им антиадгезионные мероприятия. Другим новым подходом к профилактике послеоперационных спаек может стать рекомбинантная терапия, направленная против профибротического транскрипционного фактора и цитокинов, участвующих в процессе формирования спаек [17].

Исследование Л.В. Ткаченко и соавт. [18] посвящено изучению эволюционно обусловленного конституционального фермента N-ацетилтрансферазы, представленного двумя фенотипами: 1) быстрым ацелированием и 2) медленным ацелированием. Выявлено, что именно N-ацетилтрансфераза непосредственно влияет на формирование патологической соединительной ткани в брюшной полости. Следовательно, при быстром типе ацелирования вероятность развития спаечной болезни в поврежденной брюшине значительно выше.

Условно процесс формирования спаечной болезни делится на фазы: реактивную (продолжительностью в несколько часов); экссудативную (до нескольких суток, с повышением проницаемости сосудов, миграцией факторов воспаления в очаг повреждения); адгезивную (непосредственное отложение элементов фибрина, коллагеновых волокон в результате дифференцировки фибробластов); ангиогенную (продолжительностью до нескольких недель, с формированием рыхлых спаек и новых сосудов в очаге воспаления; эта завершающая фаза характеризуется наличием зрелых, плотных спаек). Механизмами реализации спаек принято считать два основных процесса: *de novo* и *adhesion reformation* [19].

Описание адгезивного процесса в брюшной полости, как правило, базируется на МКБ 10-го пересмотра и классификации Американского общества фертильности (AFS-R, 1988). AFS-R базируется на оценке распространенности, локализации, характера спаек и включает окклюзию маточных труб 1–4-й степени: минимальную (0–5 баллов), среднюю (6–10 баллов), умеренную (11–20 баллов) и тяжелую (21 и более баллов). Проведенная оценка позволяет прогнозировать возможность наступления неиндуцированной беременности [20].

## СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ АДГЕЗИВНОГО ПРОЦЕССА

Важным этапом лечения спаечной болезни является ее профилактика. «Золотой стандарт» профилактики спайкообразования — это квалифицированная хирургическая техника, уменьшение травмы тканей, особенно брюшины [10, 21]. G. Ahmad et al. [22] приводят данные исследования, где описано, что ушивание брюшины увеличивает риск образования спаек.

По данным Международного общества по борьбе со спаечной болезнью, антиадгезивные барьеры применяются лишь в 10% вмешательств. В основе столь низкой применимости противоспаечных средств лежит неосведомленность хирургов и пациентов об антиадгезивных средствах и областях их применения. Согласно коммюнике Royal College of Obstetricians and Gynaecologists любое оперативное вмешательство на ОМТ инициирует образование спаек, что диктует необходимость включения противоспаечных барьеров в протоколы оказания медицинской помощи [22, 23].

Препятствие образованию спаек заключается в предотвращении острого воспаления в брюшной полости и полости малого таза, для этого необходимо бережное обращение с тканями, добавление более 5% N<sub>2</sub>O к CO<sub>2</sub> пневмоперитонеума, охлаждение брюшной полости до 30 °C, проведение антидезикационных мероприятий (нагретые, увлажненные газы CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O или He), короткая продолжительность операции, тщательный гемостаз, промывание и наложение барьера на места повреждения, а также введение дексаметазона [24].

На сегодняшний день изучена эффективность множества методов профилактики, среди которых — адъювантная терапия и противоспаечные барьеры. С учетом патогенеза и патофизиологии формирования спаек определены цели профилактики: минимизация площади травматизации брюшины, супрессия воспалительного процесса и уменьшение интенсивности отложения фибриновых компонентов на поверхности ОМТ, а также создание барьера между поверхностями брюшины [13].

## КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ БАРЬЕРОВ

Противоспаечные барьеры бывают газообразные, механические, жидкие, твердые, гелеобразные, сурфактантоподобные.

Группа жидких препаратов включает 3 подгруппы:

- 1) растворы, создающие эффект гидрофлотации (например, изотонический раствор). Однако на сегодняшний день они не имеют практического значения ввиду недоказанности их эффективности в профилактике спаечного процесса;
- 2) растворы кортикостероидов, антикоагулянтов, антигистаминных препаратов, кристаллоидов. Их эффект в снижении риска спайкообразования также не доказан;
- 3) декстраны, применяемые для создания искусственного асцита. Как и две первые подгруппы, эти препараты не нашли подтверждения клинического эффекта.

Обобщенная характеристика противоспаечных препаратов представлена в таблице.

В хирургии ОМТ традиционно применяются барьерные средства, разделяющие соседние серозные поверхности [18].

Анализ результатов нестероидной противовоспалительной, антигистаминной, антикоагулянтной и глюкокортикоидной терапии не показал достоверного профилактического влияния на спайкообразование [8, 10, 22].

Основной мерой профилактики спаек считается предупреждение кровотечения и проведение гемостаза, однако целесообразность применения антикоагулянтов с целью профилактики формирования спаек не нашла достаточного подтверждения в фундаментальных исследованиях [2, 4]. В исследовании А.Е. Schindler [25] показана эффективность применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в снижении образования спаек, что объясняется механизмом подавления эстрогензависимых модуляторов, факторов воспаления и роста, а также снижением уровня продуктов распада фибрина.

Эффективна и безопасна в применении рассасывающаяся коллагеновая противоспаечная мембрана, механически разделяющая поверхности соприкасающихся в полости органов и тканей. Она вводится через троакар, не требует дополнительной фиксации, а среднее время укладки мембраны — несколько минут, поэтому может применяться как при лапароскопических, так и при лапаротомных доступах [22]. Мембрана, полученная путем ренатурирования лошадиного коллагена I типа, характеризуется низкой способностью вызывать выработку антител и аутоантител, что связано со свойствами самого коллагена, а биотрансформация происходит в течение одного месяца [10].

Вместе с тем у барьерной методики профилактики спайкообразования имеются недостатки: сайт-специфичность, высокая стоимость, побочные эффекты, включая вероятность индукции реакции на чужеродное тело (образование внутрибрюшинного абсцесса) [5].

Наиболее детально исследован противоспаечный эффект гиалуроновой кислоты в различных соединениях, а также 4% раствор икодекстрина [26, 27]. Предполагается, что предварительное покрытие тканей защитным раствором гиалуроната натрия уменьшит образование спаек *de novo* за счет минимизации высыхания тканей и уменьшения их травматизации. В исследованиях на животных предварительное покрытие тканей раствором для разделения поверхностей после их травматизации (USA) значительно снижало образование спаек *de novo* в сопоставлении с контрольными животными, не подвергавшимися обработке. Важно отметить, что в исследованиях на животных препарат не показал своей эффективности в снижении спайкообразования в местах хирургических повреждений. Эти наблюдения позволяют предположить, что данный раствор снижает образование спаек *de novo* не за счет фармакологического действия, а за счет ограничения травматизации тканей в момент их повреждения [28].

Иммуносупрессия предложена как наиболее эффективный, патогенетически обоснованный метод предотвращения образования спаек. Адекватная дозировка препарата, продолжительность комплексной терапии и бережная хирургическая тактика могут снизить риски спайкообразования. Эффективность иммуносупрессивных препаратов была доказана в экспериментах, проведенных с применением 5-фторурацила и циклофосфамида. Оба препарата оказывают выраженное цитотоксическое действие на клетки иммунной системы, что необходимо для коррекции иммунного статуса. Введение препаратов в организм осуществлялось напрямую в перитонеальную

**Таблица.** Общая характеристика противоспаечных барьеров**Table.** General characteristics of anti-adhesive barrier agents

Форма выпуска Release form	Действующее вещество Active substance	Механизм действия Mechanism of action	Длительность действия, сутки Duration of effect, days	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Страна производства Manufacturing country
Жидкая Liquid	4% икодекстрин 4% icodextrin	Создание эффекта гидрофлотации Creating a hydroflotation effect	3–4	Не снижает видимость в операционном поле, не потенцирует инфекцию Does not reduce surgical field visibility, does not potentiate infection	Отсутствует доказанная эффективность, зафиксированы перитонеальные воспалительные процессы No established efficacy, peritoneal inflammation has been reported	Швейцария Switzerland
	Натрия лактата сложный раствор Compound solution of sodium lactate	Создание эффекта гидрофлотации Creating a hydroflotation effect	Краткосрочный эффект Short-term effect	Безопасный, недорогой, широкодоступный Safe, inexpensive, widely available	Недоказанная эффективность, в ряде работ показано усиление спаечного процесса No established efficacy, some studies report increased adhesions	Россия Russia
Гелеобразная Gel	Кроскармеллоза Croscarmellose	Взаимодействует с белками экссудата, коллагеном и фибронектином, образуя растворимые комплексы Interacts with exudate proteins, collagen, and fibronectin to generate soluble complexes	7	Удобство в применении при лапаротомии, отсутствие выраженных побочных эффектов, доказана эффективность Convenient for use during laparotomy, no significant side effects, established efficacy	Монотерапия показала низкую эффективность Efficacy of monotherapy is low	Россия Russia
	Кроскармеллоза + химически немодифицированный натрия гиалуронат Croscarmellose + chemically unmodified sodium hyaluronate					
Твердые Solid	Пленки: кроскармеллоза + химически немодифицированный натрия гиалуронат + два анионических полисахарида Films: croscarmellose + chemically unmodified sodium hyaluronate + two anionic polysaccharides	Механическое разделение поверхностей + взаимодействует с белками экссудата, коллагеном и фибронектином, образуя растворимые комплексы Mechanical separation of surfaces + interacts with exudate proteins, collagen, and fibronectin to generate soluble complexes	7	Нетоксичный, биосовместимый, неиммуногенный, доказана эффективность Non-toxic, biocompatible, non-immunogenic, established efficacy	Аллергические реакции Allergic reactions	Франция France США USA
	Мембраны: оксид восстановленной целлюлозы Membranes: reduced cellulose oxide	Механическое разделение поверхностей Mechanical separation of surfaces	4	Удобен при лапароскопии, не нуждается в дополнительной фиксации, доказана эффективность Convenient for use during laparoscopy, no additional fixation required, established efficacy	Увеличение длительности операции, риск травматизации во время установки мембраны Increased surgical time, risk of injury during membrane insertion	США USA

полость, а в некоторых случаях дополнялось эндолимфатическим путем введения [27].

Авторы работ [2, 4] выявили, что форменные элементы крови в большей степени, чем плазма крови, способны инспирировать спайкообразование. В случае острого воспаления совокупность факторов, инициирующих адгезивный процесс, играет не менее важную роль, чем отложение фибрина. Также авторы демонстрируют, что сме-

шивание чистого CO<sub>2</sub> с 10% N<sub>2</sub>O, или 4% кислородом, или двумя газами одновременно оказывает антиадгезивный эффект. Антиадгезиогенное действие 10% N<sub>2</sub>O обусловлено его противовоспалительным свойством и блокадой хемотаксиса.

В работе Ж.Ж. Серикпаева и соавт. [29] показано, что создание кратковременного пневмоперитонеума при установленном внутрибрюшном давлении от 5 до 10 мм рт. ст.



не инициирует адгезивный процесс, при этом воздействие в течение 1 мин пневмоперитонеума с внутрибрюшным давлением 15 мм рт. ст. вызывает слипчивый процесс в брюшной полости.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спайкообразование представляет значительную опасность для здоровья пациентов, однако существующие способы профилактики и лечения ограничиваются использованием антиадгезионных барьеров, которые имеют различный клинический успех и предназначены для предотвращения как первичного образования спаек, так и их повторного формирования. Хотя мы до сих пор не до конца понимаем патогенез развития спаек, очевидно, что основную роль в этом играют гипоксия и травматизация тканей. Общеизвестно, что наилучшим подходом к снижению развития послеоперационных спаек является строгое соблюдение хирургической техники и атравматическая работа с тканями, включая тщательный гемостаз, использование тонких шовных материалов с низкой реактивностью, предотвращение высыхания тканей, а также избегание введения инородных тел.

## Литература / References

- Lower A.M., Hawthorn R.J., Clark D. et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1877–1885. DOI: 10.1093/humrep/deh321.
- Маилова К.С., Осипова А.А., Корона Р. и др. Факторы, влияющие на образование спаек при лапароскопических операциях. *Актуальные проблемы медицины.* 2012;4:123. Mailova K.S., Osipova A.A., Korona R. et al. Factors affecting adhesion formation in laparoscopic surgery. *Challenges in modern medicine.* 2012;4:123 (in Russ.).
- Минаева Е.А. Интраоперационный метод лечения и профилактики спаечной болезни малого таза у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2015. Minaeva E.A. Intraoperative method of treatment and prevention of pelvic adhesions in patients with tubal-peritoneal infertility: thesis. Volgograd; 2015 (in Russ.).
- Маилова К.С. Факторы риска и профилактика спаечного процесса при лапароскопии в гинекологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук, М.; 2012. Mailova K.S. Risk factors and prevention of adhesions during laparoscopy in gynecology: thesis. M.; 2012 (in Russ.).
- Мацынин А.Н., Шаганов П.Ф., Гребельная Н.В. Структура причин спаечного процесса органов малого таза при гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2014;19(4):40–43. Matsynin A.N., Shaganov P.F., Grebel'naia N.V. Structure of causes of pelvic adhesions in gynecologic pathology in women of reproductive age. *Medical and social problems of the family.* 2014;19(4):40–43 (in Russ.).
- Diamond M.P. Reduction of de novo postsurgical adhesions by intraoperative precoating with Sepracoat (HAL-C) solution: a prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multicenter study. The Sepracoat Adhesion Study Group. *Fertil Steril.* 1998;69(6):1067–1074. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00057-0.
- Braun K.M., Diamond M.P. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23(6):336–343. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.004.
- Пучкина Г.А., Сулима А.Н. Современные аспекты патогенеза и профилактики спаечного процесса органов малого таза. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(4):523–533. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.107.
- Puchkina G.A., Sulima A.N. Current aspects of pathogenesis and prophylaxis of pelvic adhesions. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(4):523–533 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.107.
- Molina C.R. Peritoneal mesothelial hypoxia during pneumoperitoneum is a cofactor in adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril.* 2001;76(3):560–567. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01964-1.
- Захаров И.С., Ушакова Г.А., Демьянова Т.Н. и др. Спаечная болезнь органов малого таза: современные возможности профилактики. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):71–73. Zakharov I.S., Ushakova G.A., Demyanova T.N. et al. Adhesive disease of the pelvic organs: modern prevention opportunities. *Consilium Medicum.* 2016;18(6):71–73 (in Russ.).
- Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Ильясова Н.А. и др. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза. *Проблемы репродукции.* 2011;4:10–18. Burlev V.A., Dubinskaya E.D., Iliasova N.A. et al. Angiogenesis and proliferation in adhesions of the pelvic peritoneum in patients with peritoneal endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2011;4:10–18 (in Russ.).
- Hellebrekers B.W., Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. *Br J Surg.* 2011;98(11):1503–1516. DOI: 10.1002/bjs.7657.
- Hassanabad A.F., Zarzycki A.N., Jeon K. et al. Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Mechanism. *Biomedicines.* 2021;9:867. DOI: 10.3390/biomedicines9080867.
- Diamond M.P., Saed G.M. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(3):307–314. DOI: 10.1016/s1074-3804(05)60041-2.
- Saed G.M., Diamond M.P. Modulation of the expression of tissue plasminogen activator and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertil Steril.* 2003;79(1):164–168. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04557-0.
- Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. Pelvic peritoneal adhesions: etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention. M.: Medical Information Agency; 2013 (in Russ.).
- Thakur M., Rambhatla A., Qadri F. et al. Is There a Genetic Predisposition to Postoperative Adhesion Development? *Reprod Sci.* 2021;28(8):2076–2086. DOI: 10.1007/s43032-020-00356-7.
- Ткаченко Л.В., Михин И.В., Минаева Е.А. Профилактика и лечение спаечной болезни малого таза при трубно-перитонеальном бесплодии. *Вестник ВолгГМУ.* 2010;1(33):63–66. Tkachenko L.V., Mikhin I.V., Minaeva E.A. Prevention and treatment of adhesive disease of small pelvis in tuboperitoneal infertility. *Journal of volgograd state medical university.* 2010;1(33):63–66 (in Russ.).
- Awonuga A.O., Chatzicharalampous C., Thakur M. et al. Genetic and Epidemiological Similarities, and Differences Between Postoperative Intraoperative Adhesion Development and Other Benign Fibroproliferative Disorders. *Reprod Sci.* 2022;29(11):3055–3077. DOI: 10.1007/s43032-021-00726-9.
- Lee W.L., Liu C.H., Cheng M. et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. *Int J Mol Sci.* 2021;13:22(10):5175. DOI: 10.3390/ijms22105175.
- Сулима А.Н., Пучкина Г.А. Оценка эффективности комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(2):130–136. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-130-136.
- Sulima A.N., Puchkina G.A. Efficacy of complex preventive approach to postoperative pelvic adhesions. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(2):130–136 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-130-136.
- Ahmad G., Cheong Y.C., Metwally M.E., Watson A.J. The use of adhesion prevention agents in obstetrics and gynaecology. *The Use of Adhesion Prevention Agents in Obstetrics and Gynaecology (Scientific Impact Paper, 39).* London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2013.
- Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И. Опыт применения противоспаечного барьера у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. *РМЖ.* 2017;15:1141–1143. Dobrokotova Yu.E., Grishin I.I., Grishin A.I. Experience of the use of an adhesion barrier in patients with tubal peritoneal factor infertility. *RMJ.* 2017;15:1141–1143 (in Russ.).
- Torres-De L.A., Campo R., Devassy R. et al. Adhesions and Anti-Adhesion Systems Highlights. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019;11(2):137–149. PMID: 31824635.

25. Schindler A.E. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of postoperative adhesions: an overview. *Gynec Endocrinol.* 2004;19(1):51–55. DOI: 10.1080/09513590410001725495.
26. Hindocha A., Beere L., Dias S. et al. Adhesion prevention agents for gynaecological surgery: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6(1):CD011254. DOI: 10.1002/14651858.CD011254.pub2.
27. Аужанов Д.Б., Аймагамбетов М.Ж., Жагипарова Ж.А. и др. Влияние азатиоприна на формирование спаечного процесса брюшной полости в эксперименте. *Новости хирургии.* 2019;27(4):369–375. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.4.369.
- Auzhanov D.B., Aymagambetov M.Zh., Zhagiparova Zh.A. et al. Effect of Azathioprine on the Formation of Adhesive Process of the Abdominal Cavity in Experiment. *Novosti Khirurgii.* 2019;27(4):369–375 (in Russ.). DOI: 10.18484/2305-0047.2019.4.369.
28. Силуянов С.В., Алиев С.Р. Первый опыт применения противоспаечной коллагеновой мембраны при операциях на органах брюшной полости и малого таза. *РМЖ.* 2015;13:789.
- Siluanov S.V., Aliev S.R. The first experience of using anti-spaecal collagen membrane during operations on abdominal and pelvic organs. *RMJ.* 2015;13:789 (in Russ.).
29. Серикпаев Ж.Ж., Алмабаева А.Ы., Алмабаев Ы.А. и др. Влияние пневмоперитонеума на формирование спаечного процесса при лапароскопических операциях в эксперименте. *Проблемы современной науки и образования.* 2016;32(74):101–104.
- Serikpayev Zh., Almabayeva A., Almabayev Y. The impact pneumoperitoneum on the formation of adhesions with laparoscopic surgery in the experiment. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya.* 2016; 32(74):101–104 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Гудзь Оксана Валерьевна** — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0002-48881-6792.
- Сулима Анна Николаевна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0002-2671-698.
- Глазков Илья Сергеевич** — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; главный врач ГБУЗ РК «Симферопольский КРД № 2»; 295024, Россия, г. Симферополь, ул. 60-летия Октября, д. 30; ORCID iD 0000-0002-7432-5161.
- Румянцева Зоя Сергеевна** — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0002-1711-0210.
- Миклин Олег Петрович** — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0002-4863-602X.

**Ермачкова Полина Андреевна** — студентка кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0002-8782-4007.

**Контактная информация:** Сулима Анна Николаевна, e-mail: gsulima@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 26.12.2023.**

**Поступила после рецензирования 26.01.2024.**

**Принята в печать 20.02.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Oksana V. Gudzh'** — assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-48881-6792.

**Anna N. Sulima** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2671-6985.

**Ilya S. Glazkov** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; Head Doctor, Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 2; 30, 60 let Oktyabrya str., Simferopol, 295024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7432-5161.

**Zoya S. Rumyantseva** — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1711-0210.

**Oleg P. Miklin** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4863-602X.

**Polina A. Ermachkova** — student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievsky Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8782-4007.

**Contact information:** Anna N. Sulima, e-mail: gsulima@yandex.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 26.12.2023.**

**Revised 26.01.2024.**

**Accepted 20.02.2024.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-10

# Сравнительный анализ мониторинга биомаркеров воспаления у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек

Д.В. Кондратюк, А.Н. Сулима, Т.Ю. Бабич

ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** качественно улучшить подход к своевременному выявлению гнойно-септических осложнений (ГСО) у беременных с длительным безводным промежутком на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО).

**Материал и методы:** проведено проспективное одноцентровое исследование с участием 80 пациенток на сроке гестации 32–34 нед., из них 40 беременных с ПРПО (1-я группа) и 40 беременных без нарушения целостности плодного пузыря с угрозой преждевременных родов. У всех пациенток при поступлении, через 24 и 48 ч определяли содержание в плазме крови пресепсина (ПСП), уровень лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ). В рамках исследования изучены соматический, гинекологический и акушерский анамнез.

**Результаты исследования:** беременные с ПРПО имелиотягощенный соматический, гинекологический и акушерский анамнез, что могло стать предпосылкой к развитию ГСО. Повышенный уровень ПСП  $\geq 300$  пг/мл при поступлении зафиксирован у 23 (57,5%) и 2 (5%) женщин 1-й и 2-й группы соответственно. Хориоамнионит (ХА) развился у 7 (17,5%) беременных 1-й группы с уровнем ПСП  $\geq 500$  пг/мл, клинически имевших два и более его признаков. При этом только у 3 (7,5%) пациенток отмечался лейкоцитоз и у 5 (21,7%) — повышенный уровень СРБ. Не зафиксировано ни одного случая послеродового эндометрита. Однако в 1-й группе отмечены частичное расхождение швов после кесарева сечения — у 4 (36,4%) из 11 прооперированных женщин, частичное расхождение швов промежности — у 2 (5%) из 40. Все осложнения наблюдались у женщин с высоким уровнем ПСП при поступлении. Во 2-й группе осложнений не было.

**Заключение:** повышенный уровень ПСП может рассматриваться как предиктор ГСО у пациенток с ПРПО. Данный маркер в качестве дополнительного критерия можно использовать для коррекции лечебных мероприятий, а также при выборе срока и метода родоразрешения. Примечательно, что уровень маркера ПСП, в сравнении с СРБ и общим количеством лейкоцитов, быстрее отображает начальные проявления ГСО.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** преждевременное родовое излитие амниотической жидкости, преждевременные роды, хориоамнионит, маркеры воспаления, пресепсин, С-реактивный белок, тактика.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кондратюк Д.В., Сулима А.Н., Бабич Т.Ю. Сравнительный анализ мониторинга биомаркеров воспаления у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):150–154. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-10.

## Comparative analysis of the monitoring of inflammatory biomarkers in pregnant women with prelabour rupture of membranes

D.V. Kondratyuk, A.N. Sulima, T.Yu. Babich

V.I. Vernadskiy Crimean State University, Simferopol, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to qualitatively improve the approach to timely detection of purulent septic complications in pregnant women with a long anhydrous interval in the setting of prelabour rupture of membranes (PROM).

**Patients and Methods:** this prospective single-center study involved 80 pregnant women at 32–34 weeks of gestation. Group 1 included 40 pregnant women with PROM and group 2 included 40 pregnant women with threatened preterm labor. Serum levels of presepsin (PSP), leukocyte count, and C-reactive protein (CRP) were measured at admission and after 24 and 48 hours. A somatic, gynecological, and obstetric history was also studied.

**Results:** pregnant women with PROM exhibited an aggravated somatic, gynecological, and obstetric history, which could be a prerequisite for purulent septic complications. Elevated PSP levels ( $\geq 300$  pg/mL) were observed in 23 (57.5%) women in group 1 and 2 (5%) women in group 2. Chorioamnionitis developed in 7 (17.5%) women in group 1 with PSP levels  $\geq 500$  pg/mL and two or more clinical signs. Leukocytosis and elevated CRP were detected in 3 (7.5%) and 5 (21.7%) women, respectively. No cases of postpartum endometritis were reported. Mean-while, in group 1, partial abdominal wound dehiscence after C-section was found in 4 of 11 (36.4%) women and partial perineal wound dehiscence was found in 2 of 40 (5%) women. All complications were observed in women with high PSP at admission. No complications were detected in group 2.

**Conclusion:** elevated PSP can be considered as a predictor for purulent septic complications in women with PROM. This marker can be used as an additional criterion for revising treatment and choosing term and mode of delivery. PSP level reflects early manifestations of purulent septic complications more quickly than CRP level and leukocyte count.

**KEYWORDS:** prelabour rupture of membranes, preterm birth, chorioamnionitis, markers of inflammation, presepsin, C-reactive protein, strategy.

**FOR CITATION:** Kondratyuk D.V., Sulima A.N., Babich T.Yu. Comparative analysis of the monitoring of inflammatory biomarkers in pregnant women with prelabour rupture of membranes. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(2):150–154 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-10.

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в диагностике и лечении различных заболеваний, преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) осложняет успешное завершение беременности, особенно у пациенток из группы высокого риска перинатальных осложнений, в том числе при беременности, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий. ПРПО ухудшает исходы родов на любом сроке как для будущей матери, так и для плода [1, 2]. Инфекционные осложнения остаются одной из самых серьезных проблем современного акушерства. ПРПО в 25–30% случаев служит причиной преждевременных родов (ПР), которые, в свою очередь, в 18–20% случаев являются причиной перинатальной летальности. В Российской Федерации в 2016–2018 г. 12,4% случаев материнской смертности были связаны с послеродовым сепсисом, и частота этого опаснейшего заболевания растет [3]. Манифестация хориоамнионита (ХА) при ПРПО достигает 60% случаев и обусловлена, как правило, внутриутробной инфекцией. Тяжесть течения и последствия ХА как для женщины, так и для плода определяются наличием факторов риска развития инфекционных осложнений у беременной, длительностью безводного промежутка и сроком гестации. Показано, что увеличение длительности безводного промежутка при ПРПО может привести к развитию фунгизита, клинического и гистологического (субклинического) ХА в 7 и 24% случаев соответственно и может быть непосредственной причиной послеродового эндометрита и даже сепсиса<sup>1</sup> [4]. Последнее подтверждается результатами многоцентровых исследований врачей акушеров-гинекологов и септологов зарубежных стран [5]. Это вызывает обоснованное беспокойство в Министерстве здравоохранения Российской Федерации: гнойно-септические осложнения (ГСО) могут свести на нет все достигнутые за последние десятилетия успехи медицины<sup>1</sup>. Все это лишний раз напоминает о важности комплексной профилактики и ранней диагностики ГСО во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

За 2021 г. в Перинатальном центре Республики Крым зафиксировано 174 случая критических акушерских состояний, из которых на долю сепсиса / инфекционных послеродовых осложнений приходится 0,57%, за 2022 г. — 139 и 2,15% соответственно (прирост 1,58%).

Для диагностики ГСО на сегодняшний день активно используют биомаркеры, такие как общее количество лейкоцитов, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин [6, 7]. Однако эти показатели являются более информативными для исключения инфекционного процесса, но для подтверждения и предикции, к сожалению, не всегда решающими [8, 9].

Пресепсин (ПСП) — относительно новый высокочувствительный и высокоспецифичный маркер сепсиса. Это белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих бактерий и грибов (sCD14-ST). При появлении во внутренней среде бактериальной микрофлоры и активации ответного фагоцитоза происходит расщепление m- и sCD14 с высвобождением их N-концевого участка, обозначаемого как sCD14-ST. Имеются результаты исследования данного маркера у пациенток с ПР [10, 11]. Его высокая информативность для ранней и дифференциальной диагностики сепсиса у взрослых пациентов, детей

и новорожденных, при оценке степени тяжести и прогнозе септической инфекции уже доказана в научных исследованиях [12]. Поэтому представляется целесообразным изучение данной проблемы, а именно возможности использования ПСП для ранней диагностики ГСО у беременных с ПРПО.

**Цель исследования:** качественно улучшить подход к своевременному выявлению гнойно-септических осложнений (ГСО) у беременных с длительным безводным промежутком на фоне ПРПО.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное одноцентровое исследование выполнено на базе Перинатального центра ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Исследование проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 3 от 12.03.2020).

**Критерии включения:** возраст >16 лет, срок гестации 32–34 нед., одноплодная беременность, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** многоплодная беременность, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, тяжелая преэклампсия, отслойка плаценты, отказ пациентки от участия в исследовании.

Содержание маркеров воспаления изучено у 80 пациенток, поступивших в стационар с ПРПО и угрозой ПР. В 1-ю группу вошли 40 беременных с ПРПО, во 2-ю — 40 беременных без нарушения целостности плодного пузыря с угрозой ПР.

Уровень ПСП, количество лейкоцитов и уровень СРБ оценивали в день поступления, через 24 и 48 ч. Анализ на ПСП проводили на иммунохемилюминесцентном экспресс-анализаторе PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония). Антибиотикопрофилактику назначали с момента госпитализации и установления диагноза. На каждую пациентку были оформлены индивидуальная регистрационная карта и информированное добровольное согласие. В регистрационную карту вносили показатели акушерского, гинекологического и соматического анамнеза, данные лабораторных и инструментальных исследований.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ MedStat, Microsoft Excel Statistica [13]. Были рассчитаны средние величины, среднее арифметическое каждого показателя и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток обеих групп варьировал от 16 до 43 лет, составив  $26,08 \pm 0,47$  и  $26,58 \pm 0,38$  года в 1-й и 2-й группе соответственно. В обеих группах преобладали пациентки в возрасте 21–30 лет.

Несколько соматических заболеваний зарегистрировано у 25 пациенток: у 15 (37,5%) из 1-й группы и у 10 (25%) — из 2-й. В 1-й группе в 3 раза чаще встречались заболевания вен, немного чаще наблюдалась патология сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь и приобретенные пороки сердца) — 3 (7,5%) против 1 (2,5%) во 2-й груп-

<sup>1</sup> Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). (Электронный ресурс). URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc](http://www.consultant.ru/document/cons_doc) (дата обращения: 12.04.2024).

пе. Изменения гемодинамики и микроциркуляции могут способствовать возникновению ГСО в родах и пуэрперии.

Также необходимо отметить, что у 5 (12,5%) пациенток 1-й группы индекс массы тела превышал 30 кг/м<sup>2</sup>, тогда как во 2-й группе таких пациенток не было.

Заболевания мочеполовой системы регистрировали только в 1-й группе — у 7 (17,5%) беременных. Перенесенные операции встречались практически с одинаковой частотой в 1-й и 2-й группах: тонзиллэктомия (4 (10%) и 3 (7,5%) соответственно), аппендэктомия (7 (17,5%) и 6 (15%) соответственно), холецистэктомия (3 (7,5%) и 10 (25%) соответственно).

При анализе гинекологического анамнеза выявлено, что средний возраст наступления менархе в 1-й группе был 13,2±1,3 года, во 2-й группе — 13,6±1,7 года ( $p>0,05$ ). У 32 (80%) женщин 1-й группы и 25 (62,5%) женщин 2-й группы были выявлены нарушения менструального цикла. Высокий риск развития ГСО при дисгормональной патологии можно ожидать именно у данных пациенток, поскольку такие нарушения являются основой для иммунологического сдвига в организме<sup>1</sup>.

Воспалительные заболевания органов малого таза в 1-й группе выявлены у 8 (20%) пациенток, во 2-й — у 1 (2,5%), фоновые заболевания шейки матки (полипы, цервицит, эктропион, эрозия шейки матки) — у 9 (22,5%) и 4 (10%) соответственно.

Отягощенный репродуктивный анамнез имел место у 13 (32,5%) пациенток 1-й группы и 3 (7,5%) — 2-й группы. Наличие в анамнезе аборт, привычного невынашивания, самопроизвольных выкидышей на разных сроках, замершей беременности можно рассматривать как фон для развития ГСО в послеродовом периоде, поскольку такой отягощенный репродуктивный анамнез может свидетельствовать о скрытых, вялотекущих воспалительных заболеваниях (бактериальный вагиноз, кольпит, цервицит, эндометрит) [2].

Течение настоящей беременности может повлиять на развитие ГСО, поскольку, даже при неотягощенном соматическом, акушерско-гинекологическом анамнезе, на фоне осложненной беременности риски воспалительных заболеваний возрастают. У 10 (25%) беременных 1-й группы отмечалось сразу несколько осложнений течения беременности, тогда как во 2-й группе сочетанные осложнения выявлены только в 3 (7,5%) наблюдениях. Наиболее частыми осложнениями были острая респираторная вирусная инфекция и новая коронавирусная инфекция (COVID-19).

В 1-й группе было 28 (70%) переболевших этими инфекциями, что в 3,5 раза больше, чем во 2-й, — 10 (20%).

В 1-й группе по сравнению со 2-й отмечено в 4 раза больше женщин с инфекциями, передающимися половым путем (9 (22,5%) против 2 (5%)), с гестационным пиелонефритом (4 (10%) против 1 (2,5%)) и в 3 раза больше с бессимптомной бактериурией (6 (15%) против 2 (5%)).

Во 2-й группе по сравнению с 1-й группой в 3 раза реже встречалась угроза прерывания беременности и истмико-цервикальная недостаточность (12 (30%) против 4 (10%) и 25 (62,5%) против 8 (20%) соответственно).

Таким образом, в группе с ПРПО преобладали пациентки с отягощенным соматическим, гинекологическим и акушерским анамнезом, что могло стать предпосылкой к развитию ГСО. Своевременное выявление факторов риска таких осложнений и лабораторное инструментальное подтверждение требуют от акушера-гинеколога дифференцированного подхода к лечению.

Согласно цели исследования нами изучена динамика концентрации ПСП у пациенток обеих групп в день поступления, через 24 и 48 ч. Для сравнения в обеих группах определяли показатели общего количества лейкоцитов и уровень СРБ. При поступлении повышенное содержание ПСП ( $\geq 300$  пг/мл) отмечено у 23 (57,5%) женщин 1-й группы и лишь у 2 (5%) — 2-й группы (табл. 1).

Все 23 женщины 1-й группы с повышенным содержанием ПСП имели факторы риска по развитию ГСО, исходя из анамнеза (гинекологического, акушерского и соматического). Присутствовали один или более клинико-лабораторных признаков развития ХА:

- повышенная температура тела (более 38 °С);
- ЧСС женщины более 100 в 1 мин;
- ЧСС плода более 160 в 1 мин;
- изменение характера выделений из половых путей с неприятным (гнилостным) запахом;
- лейкоцитоз (более  $15 \times 10^9$ /л), палочкоядерный сдвиг;
- повышенный уровень СРБ (более 10 мг/мл).

Также повышение концентрации ПСП у большинства женщин 1-й группы можно трактовать как неспецифическую адаптационную реакцию организма (стресс-реакция) [3, 7]. В течение первых суток родоразрешены 7 женщин.

Во 2-й группе повышенный уровень ПСП зафиксирован у 2 пациенток (при поступлении) при отсутствии клинических и других лабораторных данных о возмож-

**Таблица 1.** Распределение пациенток в зависимости от уровня ПСП на разных сроках исследования, n (%)

**Table 1.** Distribution of women based on PSP level at different terms of the study, n (%)

Уровень ПСП, пг/мл Presepsin level, pg/ml	При поступлении / At admission		Через 24 ч / After 24 h		Через 48 ч / After 48 h	
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
<300 — сепсис может быть исключен Sepsis can be ruled out	17 (42,5)	38 (95)	17 (42,5)	35 (87,5)	27 (67,5)	40 (100)
$\geq 300$ — системная инфекция (сепсис) возможна Systemic infection (sepsis) is possible	16 (40)	2 (5)	14 (42,5)	4 (10)	13 (32,5)	-
$\geq 500$ — умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса) Moderate risk of systemic infection (severe sepsis)	7 (17,5)	-	9 (15)	1 (2,5)	-	-

ном течении инфекционно-воспалительного процесса в организме. В этих случаях имела место настороженность, проведено дополнительное обследование с целью поиска причины роста значений показателя. Однако достоверных признаков развития инфекционного процесса не обнаружено.

Через 24 ч у всех женщин обеих групп повторно определяли уровень ПСП. Ко вторым суткам у части пациенток как 1-й, так и 2-й группы, у которых ранее уровень ПСП был в пределах 300–500 пг/мл, показатель превысил 500 пг/мл, что свидетельствует о высоком риске ГСО. Высокие цифры ПСП у пациенток обеих групп коррелировали с изменениями в анализе крови (табл. 2), продолжительностью безводного промежутка более 18 ч.

Хориоамнионит был установлен у 7 (17,5%) родильниц из 1-й группы. У всех этих пациенток уровень ПСП при поступлении был  $\geq 500$  пг/мл, присутствовало два или более клинических признаков ХА, выжидательная тактика изменена на активную. У остальных 16 женщин наблюдался только повышенный уровень ПСП (более 500 пг/мл).

Из числа пациенток 1-й группы с высоким уровнем ПСП ( $\geq 500$  пг/мл) и диагностированным ХА 5 родоразрешены путем операции кесарева сечения, 2 — через естественные родовые пути. В качестве профилактики ГСО, за исключением пациенток со своевременными родами, пролонгировалась одно-, двухкомпонентная антибактериальная терапия, инфузионная терапия.

Через 48 ч показатели ПСП в обеих группах приблизились к нормальным у большинства женщин, однако у 13 пациенток 1-й группы уровень ПСП был в пределах 300–500 пг/мл.

Показатель ПСП коррелировал с воспалительными изменениями в общем анализе крови и повышенным уровнем СРБ.

Несмотря на наличие гистологически подтвержденного плацентита (интервиллезит), что не исключает вовлечения в инфекционно-воспалительный процесс стенок матки и родовых путей, своевременное родоразрешение и стартовая противовоспалительная и антибактериальная терапия обусловливали не мгновенное, а постепенное снижение маркеров воспаления (СРБ, ПСП). Динамика снижения маркеров воспаления зависела от интенсивности клинических проявлений ХА.

Гематологические показатели — общее количество лейкоцитов и уровень СРБ — не показали такой чувствительности в диагностике ГСО при поступлении (см. табл. 2).

Как оказалось, среди 7 пациенток 1-й группы с ХА только у 3 (7,5%) отмечался лейкоцитоз и у 5 (21,7%) — повышенный уровень СРБ, в то время как концентрация ПСП была сразу  $\geq 300$  пг/мл. Только через 24 ч у всех пациенток 1-й группы с ХА отмечался лейкоцитоз  $> 15 \times 10^9$ /л. Что же касается СРБ, то через 24 ч этот показатель был  $> 20$  мг/л у 12 (52,2%) пациенток из 1-й группы.

При анализе послеродовых ГСО в обеих группах не было зафиксировано ни одного случая послеродового эндометрита. Однако имели место в 1-й группе: частичное расхождение швов после кесарева сечения у 4 (36,4%) из 11 прооперированных женщин, частичное расхождение швов промежности у 2 (5%) из 40. Все осложнения наблюдались у женщин с высоким уровнем ПСП при поступлении. Во 2-й группе осложнений не было.

Использование ПСП позволяет в кратчайшие сроки определить наличие ГСО, а также возможные риски по ним. Получение точных результатов за 15 мин облегчает принятие быстрых клинических решений и обеспечивает своевременное оказание адекватной экстренной помощи, что крайне важно у беременных с ПРПО.

Следует отметить, что выборка пациенток, у которых был изучен ПСП, мала, поэтому значимые связи требуют изучения на большей выборке. Существует необходимость в дальнейшем изучении данной проблемы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пресепсин может рассматриваться как информативный маркер для ранней диагностики ГСО у пациенток с ПРПО, а также с целью изменения терапии, определения срока и метода родоразрешения. ПСП, в сравнении с СРБ и общим количеством лейкоцитов, быстрее отображает начало ГСО, а динамический контроль ПСП не трудно организовать в кратчайшие сроки непосредственно в отделениях Перинатального центра.

В проведенном нами исследовании беременные с ПРПО на сроке 32–34 нед. гестации имели отягощенный соматический, гинекологический и акушерский анамнез, что могло стать предпосылкой к развитию ГСО. При высоком уровне ПСП и наличии одного или более клинических/лабораторных данных в пользу ХА выжидательная тактика должна быть изменена на активную. ПСП и СРБ как биомаркеры активного воспаления и предикторы сепсиса не исключают, а дополняют друг друга в качестве ранней диагностики ГСО, а также динамической оценки эффективности терапевтических мероприятий.

**Таблица 2.** Распределение пациенток в зависимости от показателей уровня лейкоцитов и СРБ в группах наблюдения  
**Table 2.** Distribution of women based on WBC and CRP level at different terms of the study, n (%)

Показатель Parameter	При поступлении / At admission		Через 24 ч / After 24 h		Через 48 ч / After 48 h	
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
<b>Лейкоциты, <math>\times 10^9</math>/л / WBC, <math>\times 10^9</math>/л</b>						
4-9	37 (92,5)	38 (95)	17 (42,5)	27 (67,5)	16 (40)	29 (72,5)
10-15	3 (7,5)	2 (5)	13 (32,5)	8 (20)	15 (37,5)	7 (17,5)
>15	-	-	10 (25)	5 (12,5)	9 (22,5)	4 (10)
<b>СРБ, мг/л / CRP, mg/l</b>						
10-20	35 (87,5)	39 (97,5)	28 (70)	32 (80)	33 (82,5)	34 (85)
20-100	4 (10)	1 (2,5)	9 (22,5)	6 (15)	5 (12,5)	5 (12,5)
>100	1 (2,5)	-	3 (7,5)	2 (5)	2 (5)	1 (2,5)

## Литература / References

1. Князева Т.П. Причины и факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016;2:128–135.
- Knyazeva T.P. Causes and risk factors of premature rupture membranes. *Far East Medical Journal*. 2016;2:128–135 (in Russ.).
2. Гусейнова Г.Э., Ходжаева З.С. Клинико-анамнестические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах. *Акушерство и гинекология*. 2019;8:54–61. DOI: 10.18565/aig.2019.8.54-61.
- Guseynova G.E., Hodzhaeva Z.S. Clinical and anamnestic features of women with premature rupture of the membranes during premature birth. *Obstetrics and gynecology*. 2019;8:54–61 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.8.54-61.
3. Bonet M., Souza J.P., Abalos E. et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod Health*. 2018;15(1):16. DOI: 10.1186/s12978-017-0437-8.
4. Chebbo A., Tan S., Kassis C. et al. Maternal sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2016;32(1):119–135. DOI: 10.1016/j.ccc.2015.08.010.
5. Buddeberg B.S., Aveling W. Puerperal sepsis in the 21<sup>st</sup> century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med J*. 2015;91(1080):572–578. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133475.
6. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пре-сепсин. М.: ЗАО «ДИАКОН»; 2015.
- Velkov V.V. Complex laboratory diagnostics of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. M.: CJSC "DIACON"; 2015 (in Russ.).
7. Mouliou D.S. C-Reactive Protein: pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases*. 2023;11(4):132. DOI: 10.3390/diseases11040132.
8. Asadi N., Faraji A., Keshavarzi A. et al. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;147(1):83–88. DOI: 10.1002/ijgo.12907.
9. Ehrlich Z., Magen S., Alexandroni H. et al. The yield of procalcitonin and Interleukin-6 in predicting intraamniotic infection in the presence of intrapartum fever: A pilot study. *PLoS One*. 2023;18(7):e0288537. DOI: 10.1371.
10. Bellos I., Fitrou G., Pergialiotis V. et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):625–632. DOI: 10.1007/s00431-018-3114-1.
11. Астафьев В.В., Подзолкова Н.М., Ли А.Д. Динамика уровня пре-сепсина у беременных с целым плодным пузырем и при преждевременном излитии околоплодных вод. *Проблемы репродукции*. 2019;25(4):102–106. DOI: 10.17116/repro201925041102.
- Astaf'ev V.V., Podzolkova N.M., Li A.D. Dynamics of the presepsin level in pregnant women with intact membranes versus premature rupture of membranes. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(4):102–106 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201925041102.
12. Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(2):73–78. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000250.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002.
- Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. M.: Media Sphere; 2002 (in Russ.).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кондратюк Денис Владимирович** — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0001-5383-9326.

**Сулима Анна Николаевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0002-2671-6985.

**Бабич Татьяна Юрьевна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295051, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0003-3274-0698.

**Контактная информация:** Сулима Анна Николаевна, e-mail: [gsulima@yandex.ru](mailto:gsulima@yandex.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 04.03.2024.**

**Поступила после рецензирования 29.03.2024.**

**Принята в печать 23.04.2024.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Denis V. Kondratyuk** — assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievskiy Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5383-9326.

**Anna N. Sulima** — Dr. Sc. (Med.), Professor, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievskiy Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2671-6985.

**Tatyana Yu. Babich** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1 of the S.I. Georgievskiy Medical Institute, V.I. Vernadskiy Crimean State University; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3274-0698.

**Contact information:** Anna N. Sulima, e-mail: [gsulima@yandex.ru](mailto:gsulima@yandex.ru).

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 04.03.2024.**

**Revised 29.03.2024.**

**Accepted 23.04.2024.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-11

# Эффективность комбинированной терапии комплексом противомикробных пептидов и цитокинов и природным антикоагулянтом прямого действия у пациенток с эндометриальным бесплодием: первые результаты сравнительного исследования

Т.М. Мотовилова<sup>1,2</sup>, В.Ю. Симакова<sup>2</sup>, Т.С. Качалина<sup>1</sup>, Л.В. Боровкова<sup>1</sup>, И.В. Пономарева<sup>2</sup>, И.В. Мартыанцева<sup>2</sup>, И.А. Круглова<sup>3</sup>, В.Ф. Лазукин<sup>1</sup>, М.Д. Богомолова<sup>1</sup>, Д.А. Казаринова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>2</sup>ООО «Клиника современных технологий «Садко», Нижний Новгород, Российская Федерация

<sup>3</sup>ГБУЗ НО «Городская больница № 35» г. Н. Новгорода, Нижний Новгород, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность комбинированного применения комплекса противомикробных пептидов и цитокинов и природного антикоагулянта прямого действия у пациенток с эндометриальным бесплодием на фоне «тонкого» эндометрия.

**Материал и методы:** проведено сравнительное исследование. В основной группе пациенток (n=25) лечебно-восстановительные мероприятия проводились с применением препарата, содержащего комплекс противомикробных пептидов и цитокинов (свечи 25 ЕД вагинально и ректально, чередуя, в течение 40 дней), в комбинации с природным антикоагулянтом прямого действия (перорально по 2 капсулы 3 р/сут в течение 20 дней). До начала терапии и через 3 менструальных цикла после окончания лечения в основной группе измерялись уровни биомаркера в менструальной крови (провоспалительного цитокина интерлейкина 6 (ИЛ-6)), толщина эндометрия (параметр М-эхо), оценивалась его эхоструктура, данные гистероскопии и оптической спектроскопии. Наблюдение за пациентками продолжалось в течение 6 мес. после лечения. Проведены анализ и сравнение репродуктивных исходов у пациенток основной группы, получавших исследуемые препараты, и в ретроспективной группе сравнения (n=56), в которой пациентки получали традиционную циклическую гормональную терапию и курс системной магнитотерапии.

**Результаты исследования:** после курса лечения в основной группе больных отмечена тенденция к увеличению уровня ИЛ-6 в менструальной крови, рост толщины эндометрия (М-эхо) до оптимальных величин, а также увеличение параметров оксигенации и пролиферативной способности эндометрия по данным оптической спектроскопии. У женщин основной группы, получавших исследуемые препараты, беременность наступила в 44±7,9% случаев, тогда как в группе сравнения — в 38±5,9% случаев (p=0,2).

**Заключение:** показана эффективность комбинированного применения препаратов с антимикробными пептидами, цитокинами и природным антикоагулянтом прямого действия при лечении эндометриального бесплодия на фоне «тонкого» эндометрия. Увеличение уровня ИЛ-6 в менструальной крови у пациенток основной группы может стать свидетельством активизации воспалительной реакции со стороны эндометрия («излечение через обострение»). Необходимо продолжить исследования с большей выборкой пациенток и оценкой ряда дополнительных параметров (микроциркуляция, рецепторная чувствительность ткани), которые характеризуют другие звенья патогенеза эндометриальной дисфункции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тонкий эндометрий, эндометриальный фактор бесплодия, биомаркеры менструальной крови, ультразвуковая диагностика, оптическая спектроскопия, комплекс антимикробных пептидов и цитокинов, природные антикоагулянты прямого действия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мотовилова Т.М., Симакова В.Ю., Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Пономарева И.В., Мартыанцева И.В., Круглова И.А., Лазукин В.Ф., Богомолова М.Д., Казаринова Д.А. Эффективность комбинированной терапии комплексом противомикробных пептидов и цитокинов и природным антикоагулянтом прямого действия у пациенток с эндометриальным бесплодием: первые результаты сравнительного исследования. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):155–162. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-11.

## The effectiveness of combination therapy with a complex of antimicrobial peptides and cytokines and a natural direct-acting anticoagulant in patients with endometrial infertility: first results of a comparative study

T.M. Motovilova<sup>1,2</sup>, V.Yu. Simakova<sup>2</sup>, T.S. Kachalina<sup>1</sup>, L.V. Borovkova<sup>1</sup>, I.V. Ponomareva<sup>2</sup>, I.V. Martiantseva<sup>2</sup>, I.A. Kruglova<sup>3</sup>, V.F. Lazukin<sup>1</sup>, M.D. Bogomolova<sup>1</sup>, D.A. Kazarinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>3</sup>City Hospital No. 35, Nizhny Novgorod, Russian Federation



**ABSTRACT**

**Aim:** to evaluate the efficacy concerning the combined use of a complex including antimicrobial peptides and cytokines and a natural direct oral anticoagulant in female patients with endometriosis-associated infertility in the setting of thin endometrium.

**Patients and Methods:** the article presents a conducted comparative study. The main group (n=25) included therapeutic and restorative measures using a drug containing the complex of antimicrobial peptides and cytokines (vaginal suppositories 25U vaginally and rectally, alternating, for 40 days) in combination with natural direct oral anticoagulant (2 capsules per os, 3 times daily, for 20 days). Before the therapy initiation and 3 menstrual cycles after the treatment, biomarker levels in menstruation (proinflammatory cytokine IL-6), endometrial thickness (endometrial echo parameter) were measured in the main group, where its echostructure, hysteroscopy and optical spectroscopy data were also evaluated. The follow-up was lasting for 6 months after the treatment. The analysis and comparison of reproductive outcomes were conducted in the main group receiving the studied drugs and in the retrospective comparison group (n=56), which received traditional cyclic hormone therapy and a course of systemic magnet therapy.

**Results:** after the treatment course in the main group, there was a tendency to the IL-6 increase in menstruation, an increase in endometrial thickness (endometrial echo) to optimal values, as well as an increase in the parameters of endometrial oxygen consumption and its proliferative ability according to optical spectroscopy. In the main group who received the studied drugs, pregnancy occurred in 44±7.9% of cases, whereas in the comparison group — in 38±5.9% (p=0.2).

**Conclusion:** the article has shown the combined use efficacy of drugs with antimicrobial peptides, cytokines and the natural direct oral anticoagulant in the treatment of endometriosis-associated infertility in the setting of thin endometrium. An increase in the IL-6 level in menstruation of the main group may indicate an inflammatory response activation from the endometrium ("cure through exacerbation"). It is necessary to continue research with a larger sample of patients and an assessment of additional parameters (microcirculation, tissue sensitivity) that characterize other links in the pathogenesis of endometriosis.

**KEYWORDS:** thin endometrium, endometriosis-associated infertility, menstruation biomarkers, diagnostic ultrasound, optical spectroscopy, complex of antimicrobial peptides and cytokines, natural direct oral anticoagulants.

**FOR CITATION:** Motovilova T.M., Simakova V.Yu., Kachalina T.S., Borovkova L.V., Ponomareva I.V., Martiantseva I.V., Kruglova I.A., Lazukin V.F., Bogomolova M.D., Kazarinova D.A. The effectiveness of combination therapy with a complex of antimicrobial peptides and cytokines and a natural direct-acting anticoagulant in patients with endometrial infertility: first results of a comparative study. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2024;7(2):155–162 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-11.

**ВВЕДЕНИЕ**

Говоря о многообразии факторов женской infertility, стоит отметить значение аспекта несостоятельности ткани слизистой полости матки, что в первую очередь ассоциировано с персистирующим воспалительным процессом [1–3]. Реализация патологического процесса в эндометрии подразумевает формирование основы его структурно-функциональной недостаточности, что проявляется нарушениями субэндометриального кровотока, неполноценной регенерацией ткани, а также неадекватной рецепторной чувствительностью. В настоящее время активно изучаются особенности влияния различных факторов на результативность процесса имплантации [4]. Согласно распространенной на сегодняшний день точке зрения имплантация может быть рассмотрена как процесс, во многом сходный с воспалительным, поскольку в нем принимают активное участие сосудистые и иммунные механизмы. Ряд исследований это подтверждает, демонстрируя, что успех имплантации в том числе определяется балансом между действием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Кроме того, заслуживает внимания тезис, что одним из ведущих механизмов неудач имплантации и потерь беременности становятся проблемы со стороны прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев гемостаза. Из-за деактивации фибринолиза по причине неадекватной реакции на влияние провоспалительных факторов на фоне микроциркуляторных расстройств, ишемизации эндометрия и прогрессирующего фиброобразования стромы и склерозирования сосудов структурно-функциональные нарушения ткани постепенно усиливаются [2]. По данным зарубежных авторов, при морфологическом исследовании сосудистые изменения в 85,7% случаев ассоциированы с хроническим эндометритом [5].

Тканевой стресс становится логичным результатом волнообразно-прогрессирующего течения заболевания

и проявляется формированием стойкой эндометриальной дисфункции [6]. Указанные патогенетические закономерности в итоге реализуются в гипо- и атрофию слизистой оболочки матки. Современные исследователи полагают, что атрофию эндометрия в отсутствие классических признаков воспалительного процесса при проведении ультразвукового исследования следует трактовать как эндометриопатию [7]. Характерными для данного синдрома чертами могут быть секреторная недостаточность эпителиоцитов, снижение экспрессии рецепторов к половым стероидам с потерей или резким снижением их чувствительности, появление алло- и аутоиммунных реакций, а также наличие «тонкого» эндометрия (когда его толщина, измеренная не менее чем в двух последовательных циклах в лютеиновой фазе, составляет  $\leq 7$  мм). Интересно, что до сих пор исследователи не пришли к консенсусу относительно самого определения эндометрия как «тонкого»: неоднозначным является вопрос о том, какая его толщина может стать критичной для полноценности имплантации и прогрессирования беременности [8, 9]. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что в нынешних условиях отечественные и зарубежные клиницисты столкнулись с некоторым парадоксом, когда ведется активное обсуждение вопросов, связанных с восстановлением репродуктивной функции, нарушения которой обусловлены эндометриопатией («тонким» эндометрием), но состояния, обозначаемые этими терминами, не фигурируют в действующей Международной классификации болезней в качестве самостоятельных нозологических форм. При этом надо признать, что это один из главенствующих факторов, связанных с ведением данной когорты пациенток.

Отличие от этиологии и патогенеза хронического эндометрита, которые в настоящее время изучены относительно неплохо [1–3, 10], понимание закономерностей и особенностей формирования «тонкого» эндометрия является

весьма дискуссионным вопросом [6–9]. Ряд отечественных ученых выдвинул концепцию развития эндометриопатии в виде «тонкого» эндометрия [7, 11, 12]. Существует мнение, что термин «хронический эндометрит» становится неуместным на определенном этапе развития патологического процесса, когда воспалительной реакции в чистом виде давно уже нет; вместо этого реализуется защитный механизм выживания клетки в изменившихся условиях в виде угнетения ее пластических факторов [7]. При этом на ультраструктурном уровне могут быть выявлены признаки остаточной воспалительной реакции, оксидативного стресса, микроциркуляторных нарушений и эндотелиальной дисфункции [13]. Обычно в этом случае патологические структурные изменения эндометрия обнаруживаются в отсутствие патогенных микроорганизмов в полости матки [14–17]. Таким образом, согласно одному из основных диалектических законов, целесообразно расценивать «тонкий» эндометрий в большинстве случаев как качественно другой, более серьезный патологический процесс в ткани, изначально запускаемый воспалением, но при этом с течением времени утративший его классические признаки и характеризующийся глубинными вторичными структурно-функциональными нарушениями [3, 7, 18]. Таким образом, феномен «тонкого» эндометрия в репродуктологии до сих пор является сложным и не до конца понятным, в связи с чем нет единых четких алгоритмов диагностики и лечения этого явления, а также общепринятых критериев готовности к беременности [6, 19].

Очевидно, что адекватная синхронизация эндометриальных рецепторов, эмбриона и желтого тела, правильный процесс трансформации слизистой полости матки — это условия успешной имплантации и прогрессирования гестационного процесса. Трансформация эндометрия происходит под контролем гормонов на фоне увеличения продукции цитокинов. Результат этого взаимодействия также определяется структурно-функциональным состоянием эндометрия в «окно имплантации» [20]. С учетом этих данных основной задачей патогенетически обоснованных лечебно-восстановительных мероприятий у женщин с эндометриальным фактором бесплодия является создание благоприятных условий для формирования оптимальных параметров толщины и структуры эндометрия, необходимых для наступления беременности [21, 22]. Включение половых стероидов (в большей степени эстрогенов) в алгоритм лечения больных с «тонким» эндометрием обуславливает вероятность реализации избыточного провоспалительного потенциала и тромбоэмболических осложнений [23], однако при этом эффективность гормональной терапии остается относительно невысокой [22, 24]. Все эти аспекты в совокупности делают необходимым поиск эффективных воздействий на несостоятельный эндометрий [19, 22].

**Цель исследования:** оценить эффективность комбинированной терапии комплексом противомикробных пептидов и цитокинов и природного антикоагулянта прямого действия у пациенток с эндометриальным бесплодием на фоне «тонкого» эндометрия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена на клинической и научной базе кафедры акушерства и гинекологии в соответствии с одобренным локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России клиническим протоколом, с использованием зарегистрированного в установленном порядке, сертифицированного и поверенного оборудования, участвующего в программе Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (№ 08952 в реестре ФСВОК) и Международной программе EQAS.

В настоящем исследовании приняли участие амбулаторные пациентки репродуктивного возраста с «тонким» эндометрием и ассоциированным с ним эндометриальным фактором бесплодия.

### Критерии включения:

1. Женщины в возрасте от 19 до 45 лет включительно.
2. Подтвержденный в процессе УЗИ исход гипопластической формы хронического эндометрита в «тонкий» эндометрий.
3. Отсутствие использования в течение 2 мес., предшествующих настоящему исследованию, гормональных и антимикробных средств.
4. Отсутствие на момент включения в исследование показаний к проведению антибактериальной терапии.
5. Наличие подписанного информированного согласия пациентки на участие в клиническом исследовании.
6. Желание и способность пациентки выполнять требования протокола на протяжении всего исследования, заинтересованность в беременности.
7. Отрицательный тест на беременность для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

### Критерии невключения и исключения:

1. Гиперчувствительность к действующему и/или любому из вспомогательных веществ препаратов.
2. Отягощенный аллергологический анамнез, в том числе известная аллергия к белку животного (свиного) происхождения.
3. Нарушение свертывающей системы крови.
4. Гиперпластические процессы эндометрия, синехии полости матки (до гистерорезектоскопии), генитальный эндометриоз, подслизистая миома матки, наличие субсерозных и интерстициальных миоматозных узлов больших размеров, опухоли яичников, цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2–3-й степени, аномалии и пороки развития половых органов, непроходимость маточных труб.
5. Инфекции, передающиеся половым путем.
6. Патологические маточные кровотечения любой этиологии или аменорея.
7. Злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе.
8. Сопутствующие аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, антифосфолипидный синдром и др.).
9. Заболевания эндокринной системы, в том числе сахарный диабет в стадии декомпенсации, выраженное ожирение (индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>), выраженный гипо- и гипертиреоз.
10. Применение исследуемых препаратов в течение 30 дней перед включением в исследование.
11. Прием препаратов женских половых гормонов (в том числе комбинированных оральных контрацептивов и фитозэстрогенов) в течение 2 мес. перед включением в исследование.
12. Необходимость назначения антибактериальной терапии.
13. Участие в клиническом исследовании лекарственных средств менее чем за 3 мес. до начала исследования.

14. Анамнез наркотической или алкогольной зависимости в течение последних 5 лет.
15. Добровольный отказ пациентки от участия в исследовании, любое клинически значимое состояние или сопутствующие соматические или психические заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов лечения или приводят к невозможности проведения процедур в рамках настоящего клинического исследования или представляют опасность для пациентки при ее участии в исследовании.

С учетом данных критериев в исследование было включено 25 женщин в возрасте от 24 до 43 лет. Средний возраст больных  $34 \pm 1,2$  года. До вступления в данное исследование все пациентки получали традиционное лечение с использованием гормональной и метаболической терапии без эффекта.

В рамках данной работы осуществлялось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование больных. Лечебно-восстановительные мероприятия проводились с применением сочетанной терапии препаратом, содержащим антимикробные пептиды и цитокины (свечи 25 ЕД вагинально и ректально, чередуя, в течение 40 дней), и препаратом с натуральными антикоагулянтами (перорально по 2 капсулы 3 р/сут в течение 20 дней).

До начала терапии и через 3 менструальных цикла после окончания лечения измерялись уровни биомаркера в менструальной крови (провоспалительный цитокин интерлейкин 6 (ИЛ-6)), толщина эндометрия (параметр М-эхо), оценивалась его эхоструктура, а также были получены данные гистероскопии и оптической спектроскопии (ОС).

Менструальную кровь забирали по ранее описанной нами методике [18]. Образец направлялся в ИФА-лабораторию, центрифугировался при 10 000 об/мин в течение 15 мин. Измерение уровня ИЛ-6 в менструальной крови проводилось методом иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche). Референтные значения (норма) для данного биомаркера, определенные нами в менструальной крови здоровых женщин-добровольцев, составляли 185–14 000 пг/мл.

Для ультразвукового исследования (УЗИ) использовались аппараты экспертного класса Voluson E-10 Oled, Voluson E-8 с применением мультислотных трансабдоминальных 3,5 МГц, конвексного объемного RAB 6-D, трансвагинальных 5–9 D МГц RIC датчиков (в том числе внутривагинального датчика IC5-9 с режимом ЦДК HD-Flow). В числе прочих параметров измерялась толщина эндометрия и отмечались его особенности (параметр М-эхо, эхогенность, эхоморфология), однородность, адекватность структуры дню менструального цикла. В качестве оптимальной толщины эндометрия принимались значения М-эхо 8,5–12 мм.

Гистероскопия с целью визуальной оценки состояния полости матки выполнялась в «окно имплантации» на аппарате Olimpus Visera Pro. Мини-инвазивная оценка структурно-функциональных особенностей эндометрия при помощи оптической спектроскопии проводилась на аппарате «Фотон Био» путем регистрации и анализа спектров фотолюминесценции и спектров отражения от тканей. Записанные данные в графической и цифровой форме анализировались программой аппаратного комплекса, затем вычислялись индексы оксигенации (ИО) и пролиферативной активности (ИП) эндометрия. В ка-

честве нормальных принимались значения ИО 58–120%, ИП — 0,95–1,11 ед.

После проведения лечения в течение 6 мес. оценивались репродуктивные исходы у пролеченных пациенток. Проведены анализ и сравнение репродуктивных исходов у пациенток, получавших исследуемые препараты, с репродуктивными исходами в ретроспективной группе сравнения, которую составили бесплодные женщины с «тонким» эндометрием ( $n=56$ ), получавшие традиционную циклическую гормональную терапию в виде приема эстрадиола валерата с 5-го по 25-й день менструального цикла в дозе 4–6 мг и дидрогестерона с 16-го по 25-й день менструального цикла в дозе 20 мг/сут на протяжении 3 мес., а также курс системной магнитотерапии.

Для статистической обработки результатов исследования в качестве программного обеспечения использовали пакеты прикладных программ IBM SPSS Statistics v26, Microsoft Excel. Проверка выборок на нормальность проводилась при помощи методов Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для проверки статистических гипотез использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Распределения количественных данных, отличные от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и квартилей в формате Me [Q1; Q3]. Для обработки частотных (качественных) переменных указывали абсолютные значения и относительные величины (%), определение статистической значимости различий проводили при помощи метода Фишера с угловым преобразованием. Данные были представлены в формате  $p \pm \sigma p\%$ , где  $p$  — процентная доля,  $\sigma p$  — стандартное отклонение. В качестве порогового уровня значимости ( $p$ ) принято значение 0,05, ниже которого различия расценивались как статистически значимые.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку среди сравниваемых пар выборок категорий «до лечения» и «после лечения» не оказалось параметров, которые одновременно имели бы нормальность в обеих подгруппах, сравнительный анализ на различие параметров проводился по непараметрическому критерию Уилкоксона для связанных выборок.

Как следует из данных таблицы, средние значения ИЛ-6 в менструальной крови больных основной группы до начала лечения составили 13 832,0 [7722,0; 39 634,0] пг/мл. После терапии по прошествии 3 мес. отмечена тенденция к увеличению данного показателя, что потенциально может стать свидетельством активизации и актуализации воспалительной реакции со стороны эндометрия («излечение через обострение») под влиянием комплекса цитокинов. Мы выяснили, что у 12 (48%) из 25 пациенток произошло увеличение показателя ИЛ-6 в 5–10 раз. Не исключено, что умеренное увеличение уровня ИЛ-6 также может быть ассоциировано с адекватностью процесса имплантации [20].

Весьма показательной оказалась динамика прироста толщины эндометрия по данным УЗ-диагностики. Так, до вступления в исследование значение параметра М-эхо у больных с «тонким» эндометрием было в среднем 6,00 [5,00; 6,90] мм. После терапии с включением комбинации препаратов с антимикробными пептидами, цитокинами и природным антикоагулянтом мы увидели рост толщины эндометрия до оптимальных значений. Кроме того, нормализация эхоструктуры эндометрия через 3 мес. по окончании лече-

**Таблица.** Динамика структурно-функциональных параметров эндометрия в результате комбинированной терапии комплексом антимикробных пептидов и цитокинов и природным антикоагулянтом

**Table.** Changes in structural and functional parameters of the endometrium as a result of combination therapy complex of antimicrobial peptides, cytokines and a natural anticoagulant

Показатель / Parameter	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	Достоверность / p-value
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/ml	13 832,0 [7722,0; 39 634,0]	20 656 [6471; 43 079]	0,520
М-эхо, мм / Endometrial echo, mm	6,00 [5,00; 6,90]	9,00 [7,425; 10,13]	6,78·10 <sup>-05</sup>
ИО, % / Oxygenation index, %	49,0 [38,25; 62,0]	71,0 [62,25; 75,8]	0,007
ИП, ед. / Proliferation index, units	0,40 [0,30; 0,50]	0,80 [0,60; 0,90]	0,029

ния была зафиксирована у 18 (72%) женщин. Описанные позитивные изменения по данным УЗ-картины очевидно повышали шансы на успешную имплантацию и прогрессирование беременности, поскольку известно, что морфологические характеристики и толщина являются одними из основных определяющих признаков зрелости ткани слизистой полости матки и одновременно критериями прогноза успешного наступления беременности, на которые в настоящее время ориентируются клиницисты [20].

Что касается эндоскопического исследования, то у бесплодных больных с рецидивирующими неудачами имплантации гистероскопия с морфологическим исследованием биоптата эндометрия на сегодняшний день рассматривается как инструмент для исключения патологии эндометрия, включая хронический эндометрит, при этом данной рекомендации присвоен низкий уровень убедительности С (уровень достоверности доказательств — 5)<sup>1</sup> [25]. По нашим данным, при гистероскопии врач далеко не всегда имеет возможность получить визуальное подтверждение фиброзных и склеротических изменений в эндометрии. Между тем они составляют морфологическую основу «тонкого» эндометрия [18]. В связи с этим в поисках альтернативных способов оценки состояния эндометрия в ходе обследования больных нами был использован мини-инвазивный метод ОС, который был предложен В.М. Зуевым и соавт. [25].

Параметры ОС до лечения характеризовались низкими уровнями оксигенации и пролиферативной способности эндометрия, что является свидетельством глубоких структурно-функциональных нарушений при тканевом стрессе. Через 3 мес. после сочетанной терапии антимикробными пептидами, цитокинами и природными антикоагулянтами значения данных показателей статистически значимо увеличились ( $p=0,007$  и  $p=0,029$  соответственно), причем уровень оксигенации достиг нормальных значений и стал оптимальным (см. таблицу). Вероятно, подобный эффект стал возможен благодаря синергическому влиянию применяемых препаратов, поскольку при одновременном использовании комплекса антимикробных пептидов, цитокинов и природных антикоагулянтов обеспечивается воздействие на основные патогенетические звенья дисфункции эндометрия на фоне его гипоплазии (атрофии).

Из 25 больных основной группы, которые прошли полный курс лечения, в течение 6 мес. беременность наступила у 11 (у 9 — спонтанное зачатие, у 2 — при использовании программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки). На данный мо-

мент беременность прогрессирует на сроках более 30 нед. у 7 пациенток, на ранних сроках — у 2 пациенток, у 1 пациентки беременность замерла на 7 нед., еще у 1 пациентки отмечена эктопическая беременность. Раздельно анализировать репродуктивные исходы самостоятельных и индуцированных беременностей мы посчитали нецелесообразным ввиду небольшой выборки больных.

В качестве предварительного сравнения частоты наступления беременности есть смысл привести данные, полученные нами ретроспективно в предыдущих исследованиях эффективности воздействия циклической гормонотерапии [18]. Так, средневзвешенное значение частоты факта установленной беременности в опытной группе больных, получавших комбинацию антимикробных пептидов, цитокинов и природных антикоагулянтов, составило  $44 \pm 7,9\%$ , тогда как в группе сравнения —  $38 \pm 5,9\%$  ( $p=0,2$ ).

Лекарственный препарат, содержащий комплекс антимикробных пептидов и цитокинов, обладает противомикробным действием, антиоксидантной активностью, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Природный антикоагулянт прямого действия в виде гирудина медицинской пиявки оказывает умеренное противовоспалительное действие, замедляет и увеличивает продолжительность процесса свертывания крови, снижает адгезию тромбоцитов на эндотелии, демонстрирует фибринолитическую активность, препятствует образованию тромбов в просвете сосудов и способствует их рассасыванию.

Важно отметить, что комбинация данных лекарственных препаратов патогенетически обоснована нами с учетом взаимодополняемости известных механизмов их действия. Ранее в исследованиях отечественных ученых было убедительно показано, что эффективность экзогенной цитокинотерапии обусловлена модуляцией экспрессии факторов врожденного иммунитета в эндометрии, что способствует нормализации рецептивности и процессов ангиогенеза [26], а эффект натурального антикоагулянта прямого действия в терапии хронического эндометрита обусловил тенденцию к улучшению показателей ангиогенеза в ткани эндометрия [10].

Таким образом, проведенная нами терапия обеспечила адекватный прирост толщины эндометрия до оптимальных величин, восстановление его экоструктуры и оптимизацию параметров оксигенации и пролиферации по данным ОС. Итогом стало наступление желанной беременности у существенного количества пролеченных пациенток, которые ранее не реагировали на традиционную терапию.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Женское бесплодие. (Электронный ресурс.) URL: <https://monia.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-ZHenskoe-besplodie.pdf> (дата обращения: 01.02.2024).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, это лишь предварительные результаты для когорты больных с нарушениями детородной функции на фоне «тонкого» эндометрия, необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой пациенток и оценкой ряда дополнительных параметров — микроциркуляции, рецепторной чувствительности ткани, которые характеризуют другие звенья патогенеза эндометриальной дисфункции. Однако стоит учитывать тот факт, что ранее эти женщины безуспешно лечились с применением традиционной терапии, поэтому даже такие промежуточные итоги внушают оптимизм.

## Литература / References

1. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с маточной формой бесплодия, обусловленной хроническим эндометритом. *Фарматека*. 2022;29(6):86–95. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.6.86-94.
2. Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromenskiy V.V. Restoration of reproductive function in patients with uterine infertility due to chronic endometritis. *Farmateka*. 2022;29(6):86–95 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2022.6.86-94.
3. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;5:69–74. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74.
4. Radzinskiy V.Ye., Petrov Yu.A., Polina M.L. Chronic endometritis: current aspects. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;5:69–74 (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74.
5. Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Силантьева Е.С. и др. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):13–19. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10054.
6. Orazov M.R., Krasnopol'skaya K.V., Silantyeva E.S. et al. "Problematic" endometrium as a factor of infertility: to search for ways to overcome it continues. *Trudnyu patsiyent*. 2020;18(8-9):13–19 (in Russ.). DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10054.
7. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Литвинов В.В., Вороная В.В. Имплантационный потенциал эндометрия и значение криопротоколов в преодолении повторных неудач в программах ВРТ (обзор литературы). *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2017;14(4):443–457. DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-443-457.
8. Rybalka A.N., Sulima A.N., Litvinov V.V., Voronaya V.V. Actuality of the frozen embryo transfer and optimization of an endometrium preparation at patients with multiple implantation failure (review). *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2017;14(4):443–457 (in Russ.). DOI: 10.22138/2500-0918-2017-14-4-443-457.
9. Carvalho F.M., Aguiar F.N., Tomioka R. et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):152–156. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012.
10. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Коган И.Ю. Морфологическая оценка гипопластического (тонкого) эндометрия у женщин с неэффективными протоколами вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(5):39. DOI: 10.17816/JOWD69539-48.
11. Tolibova G.Kh., Tral T.G., Kogan I.Yu. Morphological evaluation of the hypoplastic endometrium in women with ineffective art protocols. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2020;69(5):39 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD69539-48.
12. Илизарова Н.А., Дзамуков Р.А., Сабирова В.Л. и др. Комплексное исследование и лечение патологии эндометрия у пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский Альманах*. 2017;6:72–74. (Электронный ресурс.) URL: <https://rhana.ru/upload/iblock/6c5/6c5971287de80849415c8629022e1a4e.pdf> (дата обращения: 22.10.2023).
13. Ilizarova N.A., Dzamukov R.A., Sabirova V.L. et al. Comprehensive study and treatment of endometrial pathology in patients with repeated failures of in vitro fertilization. *Meditinskiy Al'manakh*. 2017;6:72–74. (Electronic

resource.) URL: <https://rhana.ru/upload/iblock/6c5/6c5971287de80849415c8629022e1a4e.pdf> (access date: 22.10.2023) (in Russ.).

8. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Репродуктивная медицина*. 2018;2(35):7–17. (Электронный ресурс.) URL: <https://repository.rudn.ru/records/article/record/35966/> (дата обращения: 22.10.2023).
9. Orazov M.R., Radzinskiy V.Ye., Khamoshina M.B. et al. The secrets of reproductive failure: a "thin" endometrium. *Reproductive Medicine*. 2018;2(35):7–17. (Electronic resource.) URL: <https://repository.rudn.ru/records/article/record/35966/> (access date: 22.10.2023) (in Russ.).
9. Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Федоров А.А. Тонкий эндометрий. Лечение бесплодия у женщин с гипоплазией эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
10. Krasnopol'skaya K.V., Ershova I.Yu., Fedorov A.A. Thin endometrium. Treatment of infertility in women with endometrial hypoplasia. М.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
10. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. и др. Коррекция нарушений ангиогенеза при хроническом эндометрите: пилотное исследование. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):5–12. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-5-12.
11. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. et al. Correction of angiogenesis disorders in chronic endometritis: a pilot study. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(5):5–12 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-5-12.
11. Маринкин И.О., Непомнящих Г.И., Кулешов В.М. и др. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности. *Вестник РУДН «Медицина. Акушерство и гинекология»*. 2012;5:223–229. (Электронный ресурс.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/atrofiya-endometriya-kak-proyavlenie-sindroma-regeneratorno-plasticheskoy-nedostatochnosti-pri-privychnom-nevynashivaniiviewer> (дата обращения: 22.10.2023).
12. Marinkin I.O., Nepomnyashchikh G.I., Kuleshov V.M. et al. Endometrial atrophy as a manifestation of regenerative-plastic failure syndrome in recurrent miscarriage. *Vestnik RUDN "Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya"*. 2012;5:223–229. (Electronic resource.) URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/atrofiya-endometriya-kak-proyavlenie-sindroma-regeneratorno-plasticheskoy-nedostatochnosti-pri-privychnom-nevynashivaniiviewer> (access date: 22.10.2023) (in Russ.).
12. Маринкин И.О., Трунченко Н.В., Волчек А.В. и др. Маркеры воспаления в нормальном и тонком эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2018;2:65–73. DOI: 10.18565/aig.2018.2.65-73.
13. Marinkin I.O., Trunchenko N.V., Volchek A.V. et al. Inflammatory markers in normal and thin endometrium in chronic endometritis. *Obstetrics and gynecology*. 2018;2:65–73 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.2.65-73.
13. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 3.0. Коллектив авторов. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2023.
14. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. «Тонкий» эндометрий — современный взгляд на проблему. *Фарматека*. 2018;6:15–22. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.6.15-22.
15. Orazov M.R., Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B. et al. "Thin" endometrium — modern view of the problem. *Farmateka*. 2018;(6):15–22 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2018.6.15-22.
15. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Хамошина М.Б. и др. «Уязвимый» эндометрий: современный взгляд на патогенез и патогенетическую терапию гиперпластических процессов эндометрия. *Репродуктивная медицина*. 2021;3(48):52–58. DOI: 10.37800/RM.3.2021.54-60.
16. Radzinskiy V.E., Orazov M.R., Khamoshina M.B. et al. "Vulnerable" endometrium: a modern view on the pathogenesis and pathogenetic therapy of endometrial hyperplastic processes. *Reproductive Medicine*. 2021;3(48):52–58 (in Russ.). DOI: 10.37800/RM.3.2021.54-60.
16. Ордянец И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019.

Ordians I.M., Kogan Ye.A. Ways to overcome habitual miscarriage. Sanogenesis of the endometrium in the prevention of recurrent miscarriage: the possibilities of systemic enzyme therapy. News bulletin. Radzinsky V.E., ed. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2019 (in Russ.).

17. Вартамян Э.В., Девяткова Е.А., Цатурова К.А., Девятков И.М. Фармакотерапия «тонкого» эндометрия в программах переноса замороженных эмбрионов. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):97–106. DOI: 10.17116/repro20212706197.

Vartanyan E.V., Devyatova E.A., Tsaturova K.A., Deviatov I.M. Pharmacological options for "thin lining" in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):97–106 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20212706197.

18. Мотовилова Т.М. Этиопатогенетические аспекты хронического эндометрита и «тонкого эндометрия». Дифференцированные подходы к диагностике, лечению и реабилитации у женщин с нарушениями фертильности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иваново; 2022.

Motovilova T.M. Etiopathogenetic aspects of chronic endometritis and "thin endometrium". Differentiated approaches to diagnosis, treatment and rehabilitation in women with fertility disorders: thesis. Ivanovo; 2022 (in Russ.).

19. Львова А.В. Эффективность лечения «тонкого» эндометрия при маточной форме бесплодия и невынашивании беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2018.

Lvova A.V. Efficiency of treatment of "thin" endometrium in uterine infertility and miscarriage: thesis. Ekaterinburg; 2018 (in Russ.).

20. Смирнова А.А. Применение эстрогенов в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(4):48–59. DOI: 10.17116/repro201521448-59.

Smirnova A.A. Estrogen supplementation in art (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(4):48–59 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201521448-59.

21. Yokomizo R., Fujiki Y., Kishigami H. et al. "Endometrial regeneration with endometrial epithelium: homologous orchestration with endometrial stroma as a feeder." *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):1–13. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.02.013.

22. Liu K.E., Hartman M., Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(1):49–62. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.02.013.

23. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Коваленко М.А. Опыт применения гидролизата плаценты человека при лечении эндометриальной дисфункции. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014;1(1):22–24. DOI: 10.17816/aog35464.

Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B., Kovalenko M.A. Experience of using human placenta hydrolyzate in the treatment of endometrial dysfunction. *V.F.Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2014;1(1):22–24 (in Russ.). DOI: 10.17816/aog35464.

24. Межевитинова Е.А. Трансдермальные эстрогены у женщин репродуктивного возраста (в помощь практикующему врачу). *Гинекология*. 2016;18(2):103–106.

Mezhevitinova E.A. Transdermal estrogen in women of reproductive age (for the practitioner's aid). *Gynecology*. 2016;18(2):103–106.

25. Зуев В.М., Александров М.Т., Калинина Е.А. и др. Прегравидарная подготовка: современные аспекты и новые технологии диагностики и лечения на основе лазерной рамановской спектроскопии и фотоиммунной терапии. *Гинекология*. 2014;16(5):67–72.

Zuev V.M., Aleksandrov M.T., Kalinina E.A. et al. Pregravid preparation: current aspects and new technologies of diagnosis and treatment on the basis of laser raman spectroscopy and photo-immune therapy. *Gynecology*. 2014;16(5):67–72. (in Russ.).

26. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Экзогенная цитокинотерапия в лечении пациенток с хроническим эндометритом. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:119–126. DOI: 10.18565/aig.2021.2.119-126.

Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Exogenous cytokine therapy in the treatment of patients with chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;2:119–126 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.2.119-126.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мотовилова Татьяна Михайловна** — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач акушер-гинеколог ООО «Клиника современных технологий «Садко»; 603057, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Бекетова, д. 13; ORCID iD 0000-0002-3795-2852.

**Симакова Виктория Юрьевна** — врач акушер-гинеколог ООО «Клиника современных технологий «Садко»; 603057, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Бекетова, д. 13; ORCID iD 0009-0001-6727-3869.

**Качалина Татьяна Симоновна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0000-0002-3459-5335.

**Боровкова Людмила Васильевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0000-0002-7643-3019.

**Пономарева Ирина Владимировна** — главный врач ООО «Клиника современных технологий «Садко»; 603057, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Бекетова, д. 13; ORCID iD 0000-0001-9527-1476.

**Мартьянцева Ирина Владимировна** — врач диагностической лаборатории, заведующая лабораторией ООО «Клиника современных технологий «Садко»; 603057, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Бекетова, д. 13; ORCID iD 0000-0003-4909-5250.

**Круглова Ирина Александровна** — врач клинической лаборатории ГБУЗ НО «Городская больница № 35» г. Н. Новгорода; 603089, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Республиканская, д. 47; ORCID iD 0000-0001-7955-349X.

**Лазукин Валерий Федорович** — к.б.н., доцент кафедры информационных технологий ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0000-0003-0916-0468.

**Богомолова Мария Дмитриевна** — студентка лечебного факультета 6-го курса ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0000-0002-8332-8049.

**Казаринова Дарья Александровна** — студентка лечебного факультета 5-го курса ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0009-0004-2396-1813.

**Контактная информация:** Мотовилова Татьяна Михайловна, e-mail: tatyana.m.motovilova@gmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 23.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 16.11.2023.**

**Принята в печать 11.12.2023.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Tatyana M. Motovilova** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; obstetrician-

*gynecologist, Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC; 13, Beketov str., Nizhny Novgorod, 603057, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3795-2852.*

**Victoria Yu. Simakova** — obstetrician-gynecologist, Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC; 13, Beketov str., Nizhny Novgorod, 603057, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-6727-3869.

**Tatyana S. Kachalina** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3459-5335.

**Lyudmila V. Borovkova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7643-3019.

**Irina V. Ponomareva** — Chief Medical Officer, Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC; 13, Beketov str., Nizhny Novgorod, 603057, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9527-1476.

**Irina V. Martiantseva** — doctor of clinical laboratory science, Head of the Laboratory, Clinic of Modern Technologies "Sadko" LLC; 13, Beketov str., Nizhny Novgorod, 603057, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4909-5250.

**Irina A. Kruglova** — doctor of clinical laboratory science, City Hospital No. 35; 47, Respublikanskaya str., Nizhny Novgorod, 603089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7955-349X.

**Valery F. Lazukin** — C. Sc. (Bio.), Associate Professor of the Department of Information Technology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0916-0468.

**Maria D. Bogomolova** — 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8332-8049.

**Darya A. Kazarinova** — 5<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-2396-1813.

**Contact information:** Tatyana M. Motovilova, e-mail: [tatyana.m.motovilova@gmail.com](mailto:tatyana.m.motovilova@gmail.com).

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

There is no conflict of interest.

**Received** 23.10.2023.

**Revised** 16.11.2023.

**Accepted** 11.12.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-12

# Влияние противовирусной терапии на течение острых респираторных вирусных инфекций у детей в современных условиях

Т.А. Руженцова<sup>1,2</sup>, А.А. Гарбузов<sup>1</sup>, Н.А. Мешкова<sup>3</sup>, Р.В. Попова<sup>4</sup>, О.И. Слюсар<sup>2</sup><sup>1</sup>ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Российская Федерация<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>4</sup>ГБУЗ Московской области «Мытищинская ОКБ», Мытищи, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить результаты применения противовирусной терапии при лечении ОРВИ у детей в современной клинической практике.

**Материал и методы:** фармакоэпидемиологическое исследование «АмбулатОРИя-2» проводилось методом анкетирования врачей. В исследование было включено 6116 детей в возрасте от 3 до 7 лет с ОРВИ легкой или средней степени тяжести. В основную группу вошло 5144 (84%) ребенка, получавших инозин пранобекс; в группу сравнения 1 — 654 (11%) ребенка, которые принимали другие противовирусные или иммуномодулирующие препараты; в группу сравнения 2 — 318 (5%) детей, которые не получали какой-либо этиотропной терапии. Оценивали клинические проявления ОРВИ, их продолжительность, общий период заболевания, наличие осложнений, проводимую терапию и обоснование выбора препарата лечащим врачом.

**Результаты исследования:** в основной группе продолжительность заболевания была статистически значимо меньше —  $5,97 \pm 1,57$  сут, чем в группе сравнения 1 ( $6,82 \pm 1,84$  сут,  $p < 0,001$ ) и в группе сравнения 2 ( $6,79 \pm 1,88$  сут,  $p < 0,001$ ). В основной группе детей с сохранением жалоб в период реконвалесценции было 288 (5,6%), в группе сравнения 1 — больше в 4,2 раза — 154 (23,5%), а в группе сравнения 2 — больше в 3,4 раза — 61 (19,2%). В основной группе было зарегистрировано 169 случаев осложнений у 164 (3,2%) детей ( $p < 0,0001$  для каждой из групп сравнения), в то время как в группе сравнения 1 их было 107 у 104 (15,9%) пациентов (в 5 раз больше), а в группе сравнения 2 — в 3,3 раза больше — 34 случая у 34 (10,7%) пациентов.

**Заключение:** применение инозина пранобекса при ОРВИ у детей позволяет снизить частоту развития осложнений, случаев затяжного кашля, насморка и першения в горле в период реконвалесценции, сократить общую продолжительность заболевания, лихорадочного периода и длительность катаральных явлений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19, герпесвирусные инфекции, инозин пранобекс, назофарингит, острый тонзиллит, тонзиллофарингит, реальная клиническая практика, дети.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Руженцова Т.А., Гарбузов А.А., Мешкова Н.А., Попова Р.В., Слюсар О.И. Влияние противовирусной терапии на течение острых респираторных вирусных инфекций у детей в современных условиях. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):163–170. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-12.

## Effect of antiviral therapy on the course of acute respiratory viral infections in children in contemporary conditions

Т.А. Ruzhentsova<sup>1,2</sup>, А.А. Garbuzov<sup>1</sup>, N.A. Meshkova<sup>3</sup>, R.V. Popova<sup>4</sup>, O.I. Slyusar<sup>2</sup><sup>1</sup>G.N. Gabrichevskiy Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>Mytishchi Regional Clinical Hospital, Mytishchi, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to assess the efficacy of antiviral therapy in the treatment of acute respiratory viral infections in children in the context of contemporary clinical practice.

**Patients and Methods:** the study employed a pharmacoepidemiologic approach, utilizing a questionnaire survey of physicians to collect data on 6,116 children aged 3 to 7 years with mild to moderate acute respiratory infections. The study group included 5,144 (84%) children who received inosine pranobex. Comparison group 1 included 654 (11%) children who received other antivirals or immunomodulators. Comparison group 2 included 318 (5%) children who did not receive any etiological therapy. The clinical manifestations of acute respiratory viral infections, their duration, disease duration, complications, therapy, and the rationale for the choice of medications by the physician were analyzed.

**Results:** disease duration in the study group ( $5.97 \pm 1.57$  days) was significantly lower than in comparison group 1 ( $6.82 \pm 1.84$  days,  $p < 0.001$ ) and comparison group 2 ( $6.79 \pm 1.88$  days,  $p < 0.001$ ). Persistent complaints during convalescence were observed in 288 (5.6%) children in the study group, 154 (23.5%) children in comparison group 1, and 61 (19.2%) children in comparison group 2. Complications were reported in 164 (3.2%) children of the study group ( $n=169$ ), 104 children ( $n=107$ , 15.9%;  $p < 0.0001$ ) in the comparison group 1, and 34 ( $n=34$ , 10.7%;  $p < 0.0001$ ) children of the comparison group 2.



**Conclusion:** inosine pranobex has been demonstrated to reduce the rate of complications, prolonged cough, runny nose, and sore throat during convalescence, as well as overall disease duration, duration of the febrile period, and catarrhal phenomena in acute respiratory viral infections in children.

**KEYWORDS:** acute respiratory viral infections, COVID-19, herpesvirus infections, inosine pranobex, nasopharyngitis, acute tonsillitis, tonsillopharyngitis, real clinical practice, children.

**FOR CITATION:** Ruzhentsova T.A., Garbuzov A.A., Meshkova N.A., Popova R.V., Slyusar O.I. Effect of antiviral therapy on the course of acute respiratory viral infections in children in contemporary conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(2):163–170 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-12.

## ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) после завершения пандемии COVID-19 остаются основной причиной обращения к педиатрам. По данным статистики, на фоне постепенной отмены антиковидных ограничений в 2022 г. был отмечен рост числа случаев зарегистрированных ОРВИ различной, преимущественно неуточненной, этиологии с увеличением числа осложнений, в первую очередь связанных с поражением нижних дыхательных путей вирусной этиологии<sup>1</sup>. Заболеваемость как ОРВИ, так и внебольничными пневмониями превысила средние многолетние показатели. Наиболее выраженный рост числа случаев ОРВИ вместе с высокой частотой регистрации респираторной симптоматики, связанной с гриппом, SARS-CoV-2 и другими сезонными респираторными вирусами, был отмечен среди детского населения<sup>1,2</sup>.

В последние годы многие ученые обратили внимание на значительный вклад активных герпесвирусных инфекций в формирование поражений верхних дыхательных путей и рост заболеваемости ОРВИ в целом [1–3]. В настоящее время не вызывает сомнений возможность появления симптомов респираторной инфекции при инфицировании или активизации того или другого типа вирусов группы герпеса. С другой стороны, снижение функциональной активности и гибель клеток иммунной системы при герпесвирусных инфекциях повышает чувствительность организма ребенка к различным возбудителям, что увеличивает частоту эпизодов ОРВИ, выраженность симптомов, количество осложнений и продолжительность заболевания [4]. Такая ситуация указывает на необходимость более широкого применения препаратов противовирусного действия с доказанной эффективностью против различных возбудителей, способных становиться причиной симптоматики ОРВИ, в том числе против вирусов группы герпеса. Проведено большое количество исследований, подтверждающих результативность назначения противовирусной терапии при ОРВИ, выражающуюся в сокращении частоты эпизодов, продолжительности и тяжести проявлений [3, 5, 6].

В настоящее время имеется большой выбор лекарственных средств, рекомендуемых для лечения ОРВИ, гриппа и COVID-19 у детей<sup>2,3</sup> [5–7]. Для достижения оптимального результата следует учитывать особенности проявлений и предполагаемую или установленную этиологию ОРВИ, а также возраст ребенка, вероятность затяжного течения, развития осложнений, активизации персистирующих инфекций и повторных респираторных эпизодов после выздоровления. В то же время непрерывный процесс изменения генома возбудителей может приводить к изменению вызываемой ими клинической картины и снижению их чув-

ствительности к применяемым препаратам, что требует проведения новых исследований.

**Цель исследования:** оценить результаты применения противовирусной терапии при лечении ОРВИ у детей в современной клинической практике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Фармакоэпидемиологическое исследование «Амбулатория-2» проводилось с 1 сентября по 30 ноября 2023 г. методом анкетирования врачей, осуществляющих лечение ОРВИ в амбулаторных условиях у детского населения в 43 регионах Российской Федерации (РФ). Анкеты были заполнены 581 врачом из Москвы, Санкт-Петербурга, Белгородской, Брянской, Владимирской, Волгоградской, Вологодской, Воронежской, Иркутской, Калининградской, Кемеровской, Курской, Ленинградской, Липецкой, Московской, Нижегородской, Новосибирской, Омской, Оренбургской, Орловской, Пензенской, Ростовской, Рязанской, Самарской, Саратовской, Свердловской, Смоленской, Тамбовской, Тверской, Тульской, Тюменской, Челябинской и Ярославской областей; республик Башкортостан, Марий Эл, Татарстан и Крым; Алтайского, Краснодарского, Красноярского, Пермского и Хабаровского краев, Ханты-Мансийского автономного округа. Исследование носило неинтервенционный характер, участие было добровольным.

Методом сплошного скрининга в исследование были включены обезличенные данные медицинских карт 6116 детей в возрасте от 3 до 7 лет с симптомами ОРВИ легкой или средней степени тяжести, развившихся в период с 1 сентября по 21 ноября 2023 г. Медиана возраста составила 5 лет. Мальчиков было 3246 (53%), девочек — 2870 (47%).

**Критериями включения** в исследование были: период от момента начала заболевания до первого осмотра и назначения терапии не более 3 сут (72 ч); выполнение рекомендаций врача с началом лечения в те же сутки, в которые были назначены препараты; наличие подписанного родителями или законными представителями информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** клинические или лабораторные проявления бактериальной инфекции, тяжелые формы ОРВИ, обращение за медицинской помощью спустя более 3 сут от времени начала болезни, наличие осложнений на момент первого осмотра, замена препаратов с противовирусным или иммуномодулирующим действием на другой препарат при отсутствии обоснований (непереносимость препарата или развитие осложнений) до окончания рекомендованного в соответствии с инструкцией курса, известная или предполагаемая гиперчувствительность к исследуемому

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023.

<sup>2</sup> Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). 2021.

<sup>3</sup> Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 (22.02.2022). М.; 2022.

препарату и его компонентам; тяжелые декомпенсированные сопутствующие заболевания почек, печени, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, ожирение 2-й и более степени, онкологические и психические заболевания, туберкулез и ВИЧ-инфекция.

Оценивали клинические проявления ОРВИ, их продолжительность, общий период заболевания, наличие осложнений, проводимую терапию и обоснование выбора препарата лечащим врачом.

У детей, включенных в исследование, после уточнения диагноза наиболее часто регистрировали ОРВИ или острый назофарингит (код по МКБ-10 J00) — у 5661 (92,6%) ребенка, реже — острую инфекцию верхних дыхательных путей неуточненную (код по МКБ-10 J06.9) — у 455 (7,4%). При уточнении клинических проявлений у этих детей были отмечены: острый трахеит — у 128 (2,1%) детей, острый тонзиллит — у 99 (1,6%), острый бронхит — у 83 (1,4%), острый аденоидит — у 26 (0,4%), острый ларингит — у 21 (0,3%).

Диагноз устанавливали на основании клинических данных, этиологическая диагностика в большинстве случаев не проводилась, однако у 122 (2,0%) детей, по результатам лабораторного обследования на наличие возбудителя в мазках из носоглотки, взятых в день первого осмотра, до начала лечения, отмечено наличие активной герпесвирусной инфекции: цитомегаловирусной — у 33 (0,5%), обусловленной вирусом Эпштейна — Барр — у 62 (1,0%), вирусом герпеса человека 6-го типа — у 8 (0,1%), неуточненной герпесвирусной инфекции — у 19 (0,3%); вирусов гриппа А или В — у 58 (0,9%), энтеровирусной инфекции — у 12 (0,2%), аденовирусной — у 9 (0,1%), новой коронавирусной инфекции — у 3 (0,05%). Детекцию вирусов осуществляли с помощью методов прямой иммунофлуоресценции и/или ПЦР.

Терапия ОРВИ осуществлялась согласно действующим Клиническим рекомендациям по лечению ОРВИ у детей и Временным рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 17 (14.12.2022)<sup>1,2</sup>. Все дети получали растворы для орошения полости носа и горла, при необходимости — назальные деконгестанты (оксиметазолин, тетразолин) и жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен). По показаниям назначали дополнительную терапию: противовоспалительные и антисептические составы местного действия (бензидамина гидрохлорид — 2448 (40,0%) пациентам, мирамистин — 157 (2,6%), гексэтидин — 28 (0,5%)). Муколитическую терапию получили 392 (6,4%) ребенка: амброксол — 185 (3%), бромгексин — 28 (0,5%), ацетилцистеин — 22 (0,4%), карбоцистеин — 28 (0,5%), средства на растительной основе — 129 (2,1%) детей.

Противовирусная терапия пациентам назначалась по решению лечащего врача с учетом клинической картины, анамнеза и клинических рекомендаций.

В соответствии с проводимой этиотропной терапией пациенты были разделены на 3 группы.

В основную группу вошло 5144 (84%) ребенка, получавших инозин пранобекс в виде сиропа, 50 мг/мл (4970 (81%) детей; Гроприносин®-Рихтер компании «Гедеон Рихтер») или таблеток, 500 мг (174 (3%) ребенка; Гроприносин® компании «Гедеон Рихтер») — препарат с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Инозин пранобекс дети получали внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды, через равные промежутки времени (8 или 6 ч) в суточной дозе, рассчитанной, согласно инструкции, 50 мг/кг/сут<sup>4</sup>, разделенной на 3–4 приема. Длительность терапии варьировала от 5 до 14 дней.

В группу сравнения 1 вошло 654 (11%) ребенка, которые принимали другие противовирусные или иммуномодулирующие препараты. Препарат умифеновир был назначен 193 (29,5%) детям, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты — 122 (18,7%),  $\alpha$ -глутамил-триптофан натрия — 95 (14,5%), препараты на основе интерферона  $\alpha_{2b}$  — 93 (14,2%) детям. Другие препараты, которые врачи назначали существенно реже (препарат, содержащий аффинно очищенные антитела к  $\gamma$ -интерферону человека, к гистамину, к CD4, — 32 (4,9%), антитела к  $\gamma$ -интерферону человека аффинно очищенные — 31 (4,7%), кагоцел — 27 (4,1%), римантадин — 26 (4%), меглюмина акридонатацетат — 12 (1,8%), полисахариды побегов картофеля — 12 (1,8%), деринат — 8 (1,2%), осельтамивир — 3 (0,5%)), получил 151 (23,1%) ребенок в течение не менее 5 дней.

В группе сравнения 2 (318 (5%) детей) пациенты не получали противовирусных или иммуномодулирующих препаратов.

Группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, тяжести течения, клиническим проявлениям заболевания, сроку от момента появления первых симптомов, проводимой местной, муколитической и симптоматической терапии.

В основной группе средний возраст пациентов составил  $4,89 \pm 1,6$  года, в группе сравнения 1 —  $5,04 \pm 1,61$  года, в группе сравнения 2 —  $4,97 \pm 1,49$  года ( $p > 0,05$ ). Медиана возраста в обеих группах равнялась 5 годам. По гендерному составу в двух группах преобладали мальчики: 2731 (53%) — в основной группе, 515 (53%) — в целом в группах сравнения, в том числе 356 (54%) — в группе сравнения 1 и 159 (50%) — в группе сравнения 2 ( $p > 0,05$ ). Симптомы ОРВИ, выявленные при первом клиническом осмотре, представлены в таблице 1. В обеих группах наиболее часто отмечали першение или боли в горле, насморк, гиперемию задней стенки глотки и миндалин.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 6.4 (StatSoft Inc., США). Рассчитывали среднюю величину (M), стандартное отклонение (SD), частоту проявления характеристики. Различия между показателями в группах оценивали по критериям  $\chi^2$  и Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении общей продолжительности ОРВИ от момента начала терапии было выявлено, что в группе, получавшей инозин пранобекс (Гроприносин®), продолжительность заболевания была статистически значимо меньше —  $5,97 \pm 1,57$  сут, чем в группе сравнения 1 ( $6,82 \pm 1,84$  сут;  $p < 0,001$ ) и в группе сравнения 2 ( $6,79 \pm 1,88$  сут,  $p < 0,001$ ), на 0,85 и 0,82 сут соответственно. При этом в группе, получавшей препараты на основе умифеновира, средняя продолжительность ОРВИ составила  $6,96 \pm 2,01$  сут; интерферона  $\alpha_{2b}$  —  $6,92 \pm 1,98$  сут; имидазолилэтанамида пен-

<sup>4</sup> Листок-вкладыш — информация для пациента. Гроприносин® 500 мг таблетки. (Электронный ресурс). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3cb5bf7f-ca97-42e3-9901-32fca1d4ac84](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3cb5bf7f-ca97-42e3-9901-32fca1d4ac84) (дата обращения: 10.05.2024).

**Таблица 1.** Частота выявления клинических симптомов ОРВИ на момент первого осмотра в сравниваемых группах детей  
**Table 1.** Clinical symptoms of ARIs at the time of the initial examination

Симптом Symptom	Основ- ная группа Study group (n=5144)	Группа сравнения 1 / Control group 1 (n=654)					Группа сравнения 2 Control group 2 (n=318)
		умифено- вир <i>umifenovir</i> (n=193)	имидазолилэтана- мид пентандиовая кислота <i>imidazolyl ethanamide pentandioic acid</i> (n=122)	α-глута- мил-трипто- фан натрия <i>sodium α-glutamyl tryptophane</i> (n=95)	интерфе- рон α <sub>2b</sub> <i>interferon α<sub>2b</sub></i> (n=93)	другие препара- ты / other medications (n=151)	
Насморк (ринорея, заложенность носа) / Runny nose (rhinorrhea, stuffy nose)	4237 (82%)	173 (90%)	111 (91%)	83 (87%)	83 (89%)	125 (83%)	281 (88%)
Першение/боли в горле / Sore throat	4454 (87%)	172 (89%)	114 (93%)	80 (84%)	79 (85%)	133 (88%)	259 (81%)
Кашель сухой / Dry cough	2395 (47%)	90 (47%)	62 (51%)	40 (42%)	41 (44%)	72 (48%)	130 (41%)
Кашель с отхождением мокроты Cough with sputum	1946 (38%)	83 (43%)	49 (40%)	30 (32%)	38 (41%)	67 (44%)	130 (41%)
Гиперемия задней стенки глотки Hyperemic pharynx	3996 (78%)	139 (72%)	88 (72%)	74 (78%)	67 (72%)	124 (82%)	247 (78%)
Гиперемия миндалин Hyperemic tonsils	3322 (65%)	128 (66%)	72 (59%)	62 (65%)	62 (67%)	96 (64%)	192 (60%)
Налеты на миндалинах Plaques on tonsils	618 (12%)	14 (7%)	10 (8%)	4 (4%)	6 (6%)	14 (9%)	37 (12%)
Налеты другой локализации Plaques of other localization	197 (3,8%)	6 (3,1%)	4 (3,3%)	1 (1%)	1 (1%)	6 (4,0%)	9 (2,8%)
Энантема / Enanthema	647 (12,6%)	9 (4,7%)	6 (4,9%)	5 (5,3%)	5 (5,4%)	12 (7,9%)	24 (7,5%)
Жесткое дыхание / Hard breathing	1325 (26%)	51 (26%)	27 (22%)	18 (19%)	18 (19%)	21 (21%)	66 (21%)
Хрипы сухие/влажные Dry wheezing/craclles	360 (7%)	17 (9%)	10 (8%)	5 (5%)	6 (6%)	9 (6%)	23 (7%)
Лимфаденопатия / Lymphadenopathy	1263 (25%)	41 (21%)	24 (20%)	20 (21%)	16 (17%)	38 (25%)	73 (23%)

Примечание. \* — статистически значимых различий нет, p>0,05.

Note. \*, no significant differences, p>0.05.

тандиовой кислоты — 6,73±1,91 сут; α-глутамил-триптофана натрия — 6,54±1,67 сут, другие лекарственные средства — 6,79±1,85 сут. Медиана общего периода заболевания в основной группе составила 6 сут, а в группе сравнения 1 и в группе сравнения 2 — 7 сут при времени от начала терапии до купирования всех симптомов от 1 до 14 дней при применении различных противовирусных или иммуномодулирующих препаратов и от 1 до 17 дней при назначении только симптоматической терапии. Однако после завершения острого периода заболевания у некоторых детей оставались кашель, заложенность носа и выделения из носа, першение в горле. В основной группе таких пациентов было 288 (5,6%), в группе сравнения 1 — больше в 4,2 раза — 154 (23,5%, p<0,001), а в группе сравнения 2 — больше в 3,4 раза — 61 (19,2%, p<0,001). При этом в группе, получавшей препараты на основе умифеновира, случаев неполного выздоровления было 47 (24%, в 4,3 раза больше); интерферона α<sub>2b</sub> — 19 (20%, в 3,6 раза больше); имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты — 28 (23%, в 4,1 раза больше); α-глутамил-триптофана натрия — 27 (28%, в 5 раз больше), другие лекарственные средства — 39 (26%, в 4,6 раза больше), что свидетельствует об эффективности инозина пранобекса в целом и более выраженной его эффективности по сравнению с другими препаратами, имеющими противовирусное или иммуномодулирующее действие. Продолжительное течение болезни с сохранением ряда катаральных проявлений в большинстве случаев ученые связывают с персистирующей активной герпесвирусной инфекцией. В проведенных ранее исследованиях была доказана высо-

кая эффективность инозина пранобекса против всех типов вирусов герпеса, патогенных для человека, что косвенно подтверждается настоящим исследованием.

Продолжительность лихорадочного периода также была достоверно (на 0,92 и 0,71 сут соответственно, p<0,001) меньше в основной группе, составив 2,75±1,13 сут при лечении инозином пранобексом, 3,67±1,27 — при другой противовирусной или иммуномодулирующей терапии и 3,46±1,50 — в группе, не получавшей этиотропной терапии. При этом в группе, получавшей препараты на основе умифеновира, средняя продолжительность повышенной температуры тела составила 3,64±1,26 сут; на основе интерферона α<sub>2b</sub> — 3,68±1,42 сут; имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты — 3,63±1,09 сут; α-глутамил-триптофана натрия — 3,73±1,28 сут, получавшей другие лекарственные средства — 3,73±1,43 сут.

Длительность жалоб — насморка (на 0,79 и 0,91 сут соответственно), першения или болей в горле (на 0,86 и 0,68 сут соответственно), сухого (на 0,7 и 0,88 сут соответственно) или влажного кашля (на 0,98 и 0,72 сут соответственно) — в основной группе была статистически значимо меньше (p<0,0001), чем в группах сравнения 1 и 2 (табл. 2). Продолжительность гиперемии зева и миндалин (для всех подгрупп из группы сравнения 1 и для группы сравнения 2), налетов на миндалинах (для подгруппы детей, получавших препараты на основе интерферона α<sub>2b</sub>) и энантемы (для подгруппы детей, получавших препараты на основе интерферона α<sub>2b</sub> и другие препараты, редко назначавшиеся врачами) при назначении инозина пранобек-

са была также достоверно меньше ( $p < 0,05$ , см. табл. 2). Также в основной группе статистически значимо быстрее отмечали нормализацию аускультативной характеристики дыхания (за исключением подгруппы, получавшей  $\alpha$ -глутамил-триптофан натрия), отсутствие хрипов при их выявлении на первом осмотре (за исключением подгруппы, получавшей  $\alpha$ -глутамил-триптофан натрия, и подгруппы, в которой были назначены другие препараты), нормализацию размеров лимфатических узлов (за исключением подгруппы, получавшей умифеновир, и подгруппы, получавшей имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты;  $p < 0,05$ ) (см. табл. 2). В то же время статистически значимых различий между показателями продолжительности симптомов в группах сравнения 1 и 2 не было. Это может быть обусловлено индивидуальными особенностями пациентов — отсутствием склонности к длительному и осложненному течению эпизодов ОРВИ в анамнезе, что позволяло лечащим врачам не назначать препараты для этиотропной терапии. По сравнению с данными, полученными ранее, в период существенно более активной циркуляции вариантов SARS-CoV-2, действие Гроприносина в настоящее время оказалось менее выражено на продолжительность лихорадки, но более выражено на продолжительность катаральных проявлений [8]. В ранее проведенных исследованиях по оценке эффективности других лекарственных

средств с противовирусным действием, например на основе интерферона  $\alpha_{2b}$ , также показано сходное влияние на продолжительность ОРВИ и отдельных симптомов, которое было статистически значимо не для всех групп пациентов [6]. Проведенный метаанализ показал, что более выраженный лечебный эффект достигается при применении определенных схем с более высокими дозами и одновременном использовании разных форм препарата [6]. В то же время на эффективность лечения может существенно влиять активность вирусов группы герпеса, рост которой отмечается в настоящее время [2].

Одним из наиболее значимых критериев оценки эффективности и обоснования необходимости противовирусной и иммуномодулирующей терапии является профилактика осложнений. Проведенное исследование показало, что применение инозина пранобекса позволило сократить частоту их развития более чем в 3 раза. В группе детей, получавших данный препарат, было зарегистрировано 169 осложнений у 164 детей (3,2%;  $p < 0,0001$  для каждой из групп сравнения), в то время как в группе сравнения 1 их было 106 у 104 пациентов (в 5 раз больше, 15,9%), а в группе сравнения 2 — 34 случая у 34 пациентов (в 3,3 раза больше, 10,7%). Сходные результаты были получены и в предыдущих исследованиях, посвященных оценке эффективности инозина пранобекса [5]. Как видно

**Таблица 2.** Продолжительность основных симптомов ОРВИ от момента начала терапии в сравниваемых группах детей, сут,  $M \pm SD$

**Table 2.** Duration of the primary symptoms of ARIs from the initiation of therapy (days),  $M \pm SD$

Симптом Symptom	Основная группа Study group (n=5144)	Группа сравнения 1 / Control group 1 (n=654)					Группа сравнения 2 Control group 2 (n=318)
		умифеновир <i>umifenovir</i> (n=193)	имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты <i>imidazolyl ethanamide pentandioic acid</i> (n=122)	$\alpha$ -глутамил-триптофан натрия <i>sodium <math>\alpha</math>-glutamyl tryptophane</i> (n=95)	интерферон $\alpha_{2b}$ <i>interferon <math>\alpha_{2b}</math></i> (n=93)	другие препараты / other medications (n=151)	
Насморк (ринорея, заложенность носа) / Runny nose (rhinorrhea, stuffy nose)	4,1 $\pm$ 1,43	4,83 $\pm$ 1,54*	4,94 $\pm$ 1,79*	4,89 $\pm$ 1,63*	5,06 $\pm$ 1,52*	4,86 $\pm$ 1,44*	5,01 $\pm$ 1,72*
Першение/боли в горле Sore throat	3,3 $\pm$ 1,23	4,13 $\pm$ 1,42*	4,02 $\pm$ 1,30*	4,01 $\pm$ 1,52*	3,95 $\pm$ 1,41*	4,16 $\pm$ 1,39*	3,98 $\pm$ 1,35*
Кашель сухой / Dry cough	3,66 $\pm$ 1,44	4,39 $\pm$ 1,74*	4,04 $\pm$ 1,65*	4,30 $\pm$ 1,34*	4,00 $\pm$ 1,77*	4,93 $\pm$ 1,84*	4,54 $\pm$ 1,76*
Кашель с отхождением мокроты Cough with sputum	4,79 $\pm$ 1,55	5,78 $\pm$ 1,88*	5,94 $\pm$ 1,78*	5,63 $\pm$ 2,30*	5,58 $\pm$ 2,21*	5,84 $\pm$ 1,97*	5,51 $\pm$ 1,91*
Гиперемия задней стенки глотки Hyperemic pharynx	5,95 $\pm$ 1,52	6,66 $\pm$ 1,57*	6,60 $\pm$ 1,80*	6,35 $\pm$ 1,47*	6,65 $\pm$ 1,59*	6,73 $\pm$ 1,80*	6,66 $\pm$ 1,78*
Гиперемия миндалин Hyperemic tonsils	5,96 $\pm$ 1,54	6,85 $\pm$ 1,91*	6,61 $\pm$ 1,89*	6,74 $\pm$ 1,68*	7,04 $\pm$ 1,73*	6,80 $\pm$ 1,79*	6,74 $\pm$ 1,85*
Налеты на миндалинах Plaques on tonsils	6,12 $\pm$ 1,78	6,79 $\pm$ 3,17	6,60 $\pm$ 1,96	6,75 $\pm$ 0,96	9,17 $\pm$ 3,06*	6,73 $\pm$ 2,05	6,84 $\pm$ 1,30
Налеты другой локализации Plaques of other localization	5,94 $\pm$ 1,58	5,50 $\pm$ 1,64	7,0 $\pm$ 1,41	#	#	6,60 $\pm$ 2,19	7,00 $\pm$ 1,91
Энантема / Enanthema	6,07 $\pm$ 1,57	5,89 $\pm$ 1,62	6,50 $\pm$ 1,05	6,40 $\pm$ 2,19	8,20 $\pm$ 3,35*	7,14 $\pm$ 1,75*	6,46 $\pm$ 1,25
Жесткое дыхание Hard breathing	6,13 $\pm$ 1,61	7,14 $\pm$ 1,86*	6,89 $\pm$ 2,19*	6,56 $\pm$ 2,18	7,62 $\pm$ 2,50*	7,38 $\pm$ 2,26*	7,02 $\pm$ 2,19*
Хрипы сухие/влажные Dry wheezing/cracles	6,3 $\pm$ 1,78	7,71 $\pm$ 2,76*	7,8 $\pm$ 2,78*	7,20 $\pm$ 1,92	7,80 $\pm$ 3,56*	7,17 $\pm$ 2,59	7,87 $\pm$ 1,98*
Лимфаденопатия Lymphadenopathy	6,1 $\pm$ 1,64	6,58 $\pm$ 1,78	6,63 $\pm$ 1,82	7,20 $\pm$ 1,90*	7,50 $\pm$ 1,07*	7,04 $\pm$ 1,73*	6,60 $\pm$ 2,08*

**Примечание.** \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) при сравнении с основной группой; # — невозможно корректно представить данные из-за малого числа наблюдений (по 1 ребенку).

**Note.** \*, differences are significant ( $p < 0.05$ ) vs. the study group; #, data cannot be presented accurately due to the small number of observations (1 child each).

из таблицы 3, наиболее часто в обеих группах выявляли отиты, синуситы, трахеиты.

Профилактическое влияние инозина пранобекса было наиболее выражено в отношении отитов и синуситов, что, очевидно, обусловлено подавляющим действием препарата на активность вирусов герпесной группы, провоцирующих инфекционно-воспалительные процессы, в первую очередь в области лимфоглоточного кольца. Его отечность и гипертрофия нередко становятся основой для распространения воспаления на околоносовые пазухи и среднее ухо.

Высокая частота развития осложнений в группе сравнения, как при отсутствии противовирусной терапии, так и при применении некоторых лекарственных средств, подчеркивает необходимость этиотропного лечения с правильным выбором препарата. В настоящее время не вызывает сомнений, что чем раньше назначена этиотропная терапия, тем более значительный результат будет получен. Вследствие этого терапия должна быть определена сразу после клинического осмотра, не дожидаясь результатов лабораторной диагностики. Учитывая одновременную циркуляцию различных вариантов сезонных респираторных вирусов, вирусов гриппа, SARS-CoV-2, распространенность герпесвирусных инфекций наряду с низкой частотой использования индивидуальных защитных средств населением, особенно среди детей, большое число контактов в детских образовательных учреждениях и других местах, высока вероятность наличия сочетанной инфекции, что подтверждают проведенные недавно исследования. Схожесть клинических проявлений сезонных респираторных вирусных инфекций, гриппа, новой коронавирусной инфекции и активизации того или иного варианта персистирующих вирусов из представителей группы герпеса, отсутствие возможности быстрой этиологической лабораторной диагностики — все это приводит к выводу о целесообразности выбора препарата с широким спектром действия против РНК- и ДНК-содер-

жащих вирусов. С учетом этого педиатры в своей практике часто назначают инозин пранобекс, который отличается широким спектром противовирусной активности в сочетании с иммуномодулирующим действием без гиперстимуляции иммунного ответа, имеет доказанную в исследованиях эффективность применения против сезонных вирусов, вирусов гриппа, SARS-CoV-2, герпесвирусных инфекций [3, 5, 8–10]. В то же время имеющиеся клинические и методические рекомендации позволяют назначать различные препараты<sup>2,3</sup>.

При анализе обоснований для этиотропной терапии было установлено, что наиболее часто врачи назначали пациентам то или другое лекарственное средство на основании собственного опыта — 5061 (83%), результатов клинических исследований — 5039 (82%), клинических и методических рекомендаций — 4239 (69%), информации от медицинских представителей компаний-производителей — 3271 (53%), мнения ведущих специалистов — 3003 (49%), публикаций — 2763 (45%), приемлемой стоимости лечения — 2035 (33%), известности производителя — 1728 (28%), осведомленности родителей пациентов об эффективности и безопасности препарата — 1326 (22%). Для сиропа, содержащего инозин пранобекс, легко рассчитывается доза как врачом, так и родителем — 1 мл (50 мг) на 1 кг массы тела ребенка в сутки за 3–4 приема, что позволяет избежать передозировки или, наоборот, недостаточной для достижения желаемого эффекта дозы. Другие препараты, которые получали пациенты в группе сравнения 1, безусловно, также в определенных случаях могут использоваться с учетом имеющихся данных об их эффективности в клинической практике, когда не требуется назначать наиболее надежное лекарственное средство с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим действием.

В ранее опубликованных работах было подчеркнуто, что инозин пранобекс (Гроприносин®), который, по данным

**Таблица 3.** Частота выявления осложнений ОРВИ в сравниваемых группах детей

**Table 3.** Complication rate of ARIs

Осложнение Complication	Основная группа Study group (n=5144)	Группа сравнения 1 / Control group 1 (n=654)					Группа сравнения 2 Control group 2 (n=318)
		умифено- вир <i>umifenovir</i> (n=193)	имидазолилэтан- намид пентан- диовая кислота / <i>imidazolyl ethanamide</i> <i>pentandioic acid</i> (n=122)	α-глута- мил-триптофан натрия / <i>sodium</i> <i>α-glutamyl</i> <i>tryptophane</i> (n=95)	интерфе- рон α <sub>2b</sub> <i>interferon</i> α <sub>2b</sub> (n=93)	другие препараты <i>other medica-</i> <i>tions</i> (n=151)	
Острый синусит / Acute sinusitis	34 (0,7%)	8 (4,1%)*	11 (9%)*	4 (4,2%)*	1 (1,1%)	7 (4,6%)*	8 (2,5%)*
Острый отит / Acute otitis	47 (0,91%)	12 (6,2%)*	7 (5,7%)*	7 (7,4%)*	7 (7,5%)*	9 (6%)*	10 (3,14%)*
Острый конъюнктивит Acute conjunctivitis	2 (0,04%)	0	0	0	0	0	1 (0,3%)
Острый гнойный тонзиллит Acute purulent tonsillitis	3 (0,06%)	0	0	0	0	1 (0,7%)	0
Острый стенозирующий ларингит Acute stenotic laryngitis	1 (0,02%)	0	0	0	0	0	0
Острый трахеит / Acute tracheitis	41 (0,8%)	7 (3,6%)*	0	5 (5,2%)*	6 (6,5%)*	5 (3,3%)*	6 (1,89%)*
Острый бронхит / Acute bronchitis	35 (0,68%)	3 (1,6%)	3 (2,5%)*	1 (1,1%)	0	3 (2%)	9 (2,83%)*
Пневмония / Pneumonia	6 (0,12%)	0	0	0	0	0	0
Всего детей с осложнениями Total number of children with complications	164 (3,2%)	29 (15%)*	20 (16%)*	17 (18%)*	14 (15%)*	23 (15%)*	34 (11%)*

**Примечание.** \* — различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению с основной группой.

**Note.** \*, significant differences (p<0.05) vs. study group.

настоящего исследования, был выбран врачами для лечения ОРВИ у 5144 (84%) детей, нетоксичен, хорошо переносится, при необходимости совместим с другими лекарственными средствами, в том числе антибактериальными и противовирусными [5, 8, 9]. В сиропе не содержится ароматизаторов и красителей, поэтому частота индивидуальной непереносимости очень мала, в представленном исследовании таких случаев зафиксировано не было. С учетом прямого противовирусного действия широкого спектра в сочетании с иммуномодуляцией, не приводящей к нежелательным явлениям, инозин пранобекс для лечения ОРВИ легкой и средней степени тяжести может назначаться без применения этиологической и иммунологической лабораторной диагностики, на основании клинической картины заболевания.

**Ограничение применения результатов.** Поскольку исследование не было рандомизированным, есть вероятность, что, несмотря на сопоставимость групп по возрасту и полу, клиническим проявлениям ОРВИ, степени тяжести, патогенетической и симптоматической терапии, при выборе препарата для этиотропной системной терапии врачи ориентировались и на другие критерии, не отраженные в медицинской документации, но способные повлиять на результаты. Например, быстрое выздоровление ребенка при отсутствии активного медикаментозного лечения во время предыдущих эпизодов респираторных инфекций могло стать причиной более быстрого купирования симптомов в группе сравнения 2, чем в группе сравнения 1. С другой стороны, ожидание результата от назначенных препаратов могло приводить к более частому развитию осложнений в группе сравнения 1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При невозможности, как правило, установления этиологического фактора ОРВИ, наличия персистирующей герпесвирусной инфекции, изменяющей течение ОРВИ, представляется целесообразным назначение препаратов, обладающих комплексным действием и влияющих на разные патогенетические звенья инфекционного процесса. Как показало настоящее исследование, применение инозина пранобекса при ОРВИ у детей позволяет снизить частоту развития осложнений, случаев затяжного кашля, насморка и першения в горле в период реконвалесценции, сократить длительность лихорадочного периода и катаральных явлений и общую продолжительность заболевания. ▲

## Благодарность

Авторы выражают благодарность всем врачам, принявшим участие в представленном исследовании.

## Gratitude

The authors express their gratitude to all the doctors who participated in the presented study.

## Литература / References

1. Видулов Г.Х., Орадовская И.В. Клинико-иммунологические особенности COVID-19, ассоциированной с герпесвирусными инфекциями человека: алгоритмы ведения сочетанных инфекций. *Инфекционные болезни*. 2021;19(4):79–90. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-79-90.  
Vikulov G.Kh., Oradovskaya I.V. Clinical and immunological characteristics of COVID-19 associated with human herpesvirus infections: management algorithms for mixed infections. *Infectious diseases*. 2021;19(4):79–90 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-79-90.

2. Савенкова М.С., Сотников И.А., Афанасьева А.А. и др. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):39–44. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44.  
Savenkova M.S., Sotnikov I.A., Afanasieva A.A. et al. Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):39–44 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44.
3. Савенкова М.С., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н. и др. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинико-лабораторного наблюдения. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(6):45–54. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-45-54/  
Savenkova M.S., Isaeva E.I., Vetrova E.N. et al. Role of antiviral therapy in respiratory infections in children: analysis of clinical and laboratory observations. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(6):45–54 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-45-54.
4. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет; 2020.  
Mardanly S.G., Simonova E.G., Simonov V.V. Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinical picture and laboratory diagnosis, epidemiology and prevention. Orekhovo-Zuevo: State University of Humanities and Technology; 2020 (in Russ.).
5. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Алешина Н.И. и др. Возможности повышения эффективности терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2019;17(2):46–52. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-46-52.  
Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Aleshina N.I. et al. Possibilities for increasing the effectiveness of therapy for acute respiratory viral infections of various etiologies in children. *Infectious diseases*. 2019;17(2):46–52 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-46-52.
6. Левицкая Д.С., Руженцова Т.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. *Лечащий врач*. 2020;3:52–57. DOI: 10.26295/OS.2020.93.40.008.  
Levitskaya D.S., Ruzhentsova T.A. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in children: results of a meta-analysis. *Lechashhij vrach*. 2020;3:52–57 (in Russ.). DOI: 10.26295/OS.2020.93.40.008.
7. Руженцова Т.А., Будаковская А.В., Горелов А.В. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ*. 2014;21:1538.  
Ruzhentsova T.A., Budakovskaya A.V., Gorelov A.V. Herbal medicine in the treatment of acute respiratory infections in children. *RMJ*. 2014;21:1538 (in Russ.).
8. Солодовникова О.Н., Дягилева А.Ю., Плоскирева А.А. Применение инозина пранобекса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями. Неинтервенционная наблюдательная программа «Амбулатория». *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(6):167–172. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-167-172.  
Solodovnikova O.N., Diagileva A.Yu., Ploskireva A.A. Inosine pranobex in the treatment of children with acute respiratory viral infections. Non-interventional observation program 'Ambulatory'. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2021;16(6):167–172 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-167-172.
9. Borges M., Borges J., Bastidas R. Experimental study: management of metisoprinol in patient with COVID-19. *Universidad Ciencia Y Tecnología*. 2020;24(103):41–50. DOI: 10.47460/uct.v24i103.356.
10. Беляева Л.М. Гроприносин в практике врача-педиатра. *Медицинские новости*. 2012;3:47–49.  
Belyaeva L.M. Groprinosin in the practice of a pediatrician. *Meditinskije novosti*. 2012;3:47–49 (in Russ.).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Руженцова Татьяна Александровна** — д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; 125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; заведующая кафедрой внутренних болезней Московского медицинского университета «Реавиз»; 117418, Россия, г. Москва, вн.тер.г. м.о. Черемушки, ул. Профсоюзная, д. 27, к. 2; ORCID iD 0000-0002-6945-2019.

**Гарбузов Александр Александрович** — младший научный сотрудник клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; 125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; ORCID iD 0000-0002-3378-8418.

**Мешкова Наталья Андреевна** — студентка 6-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФGAOU ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-3904-7108.

**Попова Раиса Викторовна** — врач-инфекционист, заведующая инфекционным отделением для детей ГБУЗ Московской области «Мытищинская ОКБ»; 141009, Россия, г. Мытищи, ул. Коминтерна, вл. 24; ORCID iD 0000-0003-3324-3554.

**Слюсар Ольга Ивановна** — к.фарм.н., доцент кафедры фармации Московского медицинского университета «Реавиз»; 117418, Россия, г. Москва, вн.тер.г. м.о. Черемушки, ул. Профсоюзная, д. 27, к. 2; ORCID iD 0000-0001-7296-1343.

**Контактная информация:** Руженцова Татьяна Александровна, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 04.03.2024.

Поступила после рецензирования 29.03.2024.

Принята в печать 23.04.2024.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Tatyana A. Ruzhentsova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Clinical Work, G.N. Gabrichevskiy Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russian Federation; Head of the Department of Internal Diseases, Moscow Medical University "Reaviz"; 27, build. 2, Profsoyuznaya str., Moscow, 117418, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6945-2019.

**Aleksandr A. Garbuzov** — junior researcher of the Clinical Division, G.N. Gabrichevskiy Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3378-8418.

**Natalya A. Meshkova** — student of the 6<sup>th</sup> course of the N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3904-7108.

**Raisa V. Popova** — Head of the Infectious Department, Mytishchi Regional Clinical Hospital; 24, Komintern str., Mytishchi, 141009, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3324-3554.

**Olga I. Slyusar** — C. Sc. (Pharm.), associate professor of the Department of Pharmacy, Moscow Medical University "Reaviz"; 27, build. 2, Profsoyuznaya str., Moscow, 117418, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7296-1343.

**Contact information:** Tatyana A. Ruzhentsova, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

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

**There is no conflict of interest.**

Received 04.03.2024.

Revised 29.03.2024.

Accepted 23.04.2024.

# ГРОПРИНОСИН®

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ТАБЛЕТКИ 500 МГ №20, №30, СИРОП ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР 50 МГ/МЛ, 150 МЛ

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ\*



**БОРЕТСЯ С ВИРУСАМИ В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ГОДА!\***



✓ БЕЗ РЕЦЕПТА

БЕЗ АРОМАТИЗАТОРОВ, КРАСИТЕЛЕЙ И СПИРТА



- Противовирусный препарат широкого спектра действия (включая грипп, ОРВИ и герпес)\*
- Повышает противовирусный иммунитет\*
- Поставляется с удобным мерным шприцем для более точного дозирования
- Для детей от 3 лет\*



QR-КОД СО ССЫЛКОЙ НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СИРОПА ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР



QR-КОД СО ССЫЛКОЙ НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ГРОПРИНОСИН®



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия



БОЛЬШЕ ИНФОРМАЦИИ НА САЙТЕ GROPRINOSIN-RICTER.RU

ТАБЛЕТКИ ЛП-№(000277)-(P)-RU) ОТ 14.03.2023, СИРОП ЛП-№(002147)-(P)-RU) ОТ 11.04.2023. \*ЛИСТКИ-ВКЛАДЫШИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ГРОПРИНОСИН® И ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ЛИСТКАМ-ВКЛАДЫШАМ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» ОГРН 1187746907226, ИНН 7706460475, ЮРИДИЧЕСКИЙ АДРЕС: 119049, Г. МОСКВА, 4-й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8. ТЕЛ: +7 (495) 987-18-80, E-MAIL: GRFARM@G-RICTER.RU. ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО «ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» (ВЕНГРИЯ), 119049, Г. МОСКВА, 4-й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8. ТЕЛ: +7 (495) 987-15-55, E-MAIL: CENTR@G-RICTER.RU. WWW.GEEDONRICHTER.COM/RU/RU. РЕКЛАМА.

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-13

# Анализ состояния микрососудистого русла и планирование реабилитационных мероприятий у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции

И.Г. Михеева<sup>1</sup>, О.Б. Курасова<sup>1</sup>, М.Ю. Милехина<sup>1</sup>, А.Б. Моисеев<sup>1</sup>, Н.И. Кузнецова<sup>1</sup>,  
И.И. Калиновская<sup>2</sup>, Н.А. Зими́на<sup>2</sup>, Т.Г. Верещагина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация  
<sup>2</sup>ГБУЗ «ДС № 15 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** провести анализ состояния микрососудистого русла у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, для выявления микроциркуляторных расстройств и их взаимосвязи с клинической симптоматикой, а также планирования реабилитационных мероприятий.

**Материал и методы:** нами обследовано 78 детей в возрасте от 7 до 15 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Все дети имели отрицательные результаты РНК-теста на SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки, выполненного методом полимеразной цепной реакции, и положительный результат обследования на иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2 в крови. Контрольную группу составили 30 здоровых детей такого же возраста без новой коронавирусной инфекции в анамнезе. Для изучения микроциркуляторного русла использовали метод бульбарной биомикроскопии с последующей морфометрической обработкой изображений. Критерии, включающие участие в исследовании: наличие воспалительных заболеваний глаз, острой или обострения хронической бронхолегочной патологии, артериальной гипертензии, ожирения 2–4-й степени.

**Результаты исследования:** в отдаленные сроки (от 3 до 12 мес.) после перенесенной новой коронавирусной инфекции у детей с бессимптомным и легким течением выявлено снижение количества капилляров, пре- и посткапилляров, артериол 1-го порядка. Также отмечалось увеличение числа венул 1-го порядка и артериоловенулярных анастомозов, повышение количества артериол и венул 2-го порядка и более крупных артерий и вен 1-го порядка. Коэффициент неравномерности калибра венул у детей с тяжелым течением в катамнезе составил  $0,62 \pm 0,05$  и статистически значимо ( $p < 0,023$ ) превышал значения этого показателя ( $0,43 \pm 0,03$ ) у детей с бессимптомным течением, что свидетельствует о сохраняющемся снижении тонуса венул у детей данной группы.

**Заключение:** проведенные исследования выявили микрососудистые нарушения у детей в отдаленные сроки после перенесенной новой коронавирусной инфекции, что свидетельствует о длительно сохраняющейся дезадаптации микрососудистого русла и позволяет отнести таких детей к группе риска по развитию микроциркуляторных расстройств в постковидном периоде.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, COVID-19, постковидный синдром, микрососудистое русло, капилляры, венулы, артериолы, микроциркуляция.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Михеева И.Г., Курасова О.Б., Милехина М.Ю., Моисеев А.Б., Кузнецова Н.И., Калиновская И.И., Зими́на Н.А., Верещагина Т.Г. Анализ состояния микрососудистого русла и планирование реабилитационных мероприятий у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024;7(2):171–176. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-13.

## Study of microcirculation and the scheduling of rehabilitation measures in children who have recovered from coronavirus disease 2019

I.G. Mikheeva<sup>1</sup>, O.B. Kurasova<sup>1</sup>, M.Yu. Milekhina<sup>1</sup>, A.B. Moiseev<sup>1</sup>, N.I. Kuznetsova<sup>1</sup>,  
I.I. Kalinovskaya<sup>2</sup>, N.A. Zimina<sup>2</sup>, T.G. Vereshchagina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation  
<sup>2</sup>Children Bronchopulmonary Sanitarium, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to analyze microcirculation in children who recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in order to identify microcirculatory disorders and their association with clinical symptoms and to design rehabilitation measures.

**Patients and Methods:** the study included 78 children aged 7–15 years who recovered from COVID-19. All children had negative SARS-CoV-2 RNA tests (oropharyngeal and naso-pharyngeal swabs) by PCR and positive blood SARS-CoV-2 immunoglobulin class G (IgG). The control group included 30 healthy age-matched children who did not experience COVID-19. Microcirculation was evaluated by slit lamp biomicroscopy for imaging bulbar conjunctival microvasculature with further morphometric processing of images. Exclusion criteria included inflammatory eye diseases, acute bronchopulmonary diseases or their exacerbation, arterial hypertension, and obesity grades 2 to 4.

**Results:** a decrease in the count of capillaries, pre- and postcapillaries, and 1<sup>st</sup>-order arterioles, as well as a decrease in the percentage of 1<sup>st</sup>-order arterioles were identified in individuals who had been asymptomatic or had experienced mild COVID-19 symptoms 3 to 12 months prior. Additionally, an increase in the count of 1<sup>st</sup>-order venules and arteriolar venular anastomoses, 2<sup>nd</sup>-order arterioles and



venules, and 1<sup>st</sup>-order arteries and veins was revealed. The coefficient of irregularity in venular caliber in severe cases of COVID-19 was  $0.62 \pm 0.05$ , which was significantly ( $p < 0.023$ ) greater than that in asymptomatic cases of COVID-19 ( $0.43 \pm 0.03$ ). This indicates a persistent reduction in venous tone.

**Conclusions:** our study demonstrated microvascular disorders in children in the long-term period following COVID-19, indicating a long-term maladaptation of microcirculation. These children can be classified as belonging to the risk group for microcirculatory disorders in the post-COVID period.

**KEYWORDS:** children, COVID-19, long COVID, microvasculature, capillaries, venules, arterioles, microcirculation.

**FOR CITATION:** Mikheeva I.G., Kurasova O.B., Milekhina M.Yu., Moiseev A.B., Kuznetsova N.I., Kalinovskaya I.I., Zimina N.A., Vereshchagina T.G. Study of microcirculation and the scheduling of rehabilitation measures in children who have recovered from coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(2):171–176 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-13.

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — недавно появившееся инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2. Вспышка этого заболевания с 2019 г. достигла масштабов пандемии, затронула сотни миллионов людей во всем мире и привела к гибели более 3 млн человек<sup>1</sup> [1].

По данным литературы [2], у большинства детей COVID-19 протекал бессимптомно или в легкой форме. У детей при наличии клинической симптоматики наиболее частыми симптомами были лихорадка, непродуктивный кашель, признаки интоксикации (миалгия, тошнота, слабость). У некоторых детей отмечались боль в горле, заложенность носа, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, диарея, рвота). Частота выявления диареи у детей была выше, чем у взрослых.

Согласно Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) 2021 г. [3] выделены следующие клинические варианты течения заболевания: острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей), гастроинтестинальная форма, пневмония с наличием и без наличия дыхательной недостаточности, мультисистемный воспалительный синдром (МСВС) в остром периоде COVID-19. К осложнениям относятся: острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозы и тромбоземболии, развившийся через 2–6 нед. после COVID-19 МСВС.

Выздоровление при легком и среднетяжелом течении COVID-19 наступало обычно в течение 1–2 нед. Около 25% детей из числа заболевших перенесли инфекцию бессимптомно. Госпитализация требовалась менее чем 10% детей. Тяжелое течение COVID-19 отмечалось в 1% случаев. Чаще всего осложненные формы болезни развивались у детей с тяжелыми сопутствующими и хроническими заболеваниями. В небольшом проценте случаев у детей, перенесших COVID-19, развивался МСВС [3].

В настоящее время эта проблема не теряет своей актуальности. После перенесенной коронавирусной инфекции есть риск развития постковидного синдрома. ВОЗ дала клиническое определение этого состояния, которое развивается после заболевания COVID-19 у человека с подтвержденной молекулярно-биологическими методами инфекцией SARS-CoV-2<sup>2</sup>. Постковидный синдром развивается к третьему месяцу после окончания острой фазы инфекции и представляет трудности в диагностике из-за неспецифичности и вариабельности симптомов, отсутствия объ-

ективных диагностических данных и не зависит от тяжести клинической картины перенесенного заболевания. Развитие постковидного синдрома возможно даже при бессимптомном течении COVID-19 [4, 5]. Постковидный синдром характеризуется симптомами, которые длятся в течение 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие проявления включают утомляемость, депрессию, одышку, когнитивную дисфункцию, также возможно возникновение симптомов со стороны других органов и систем. Такую системность и неспецифичность клинических проявлений постковидного синдрома, по всей видимости, можно объяснить микрососудистыми нарушениями. Нарушение микроциркуляции у больных COVID-19 в значительной степени связано с тем, что в патологический процесс вовлекаются эндотелиоциты. Доказано, что эндотелий сосудов является органом-мишенью для коронавирусной инфекции [6, 7]. У взрослых пациентов с тяжелым течением COVID-19 выявлена эндотелиальная дисфункция, которая носит системный характер [7].

В норме эндотелий сосудистого русла служит активным эндокринным и паракринным органом, которому принадлежит ведущая роль в регуляции сосудистого тонуса, поддержании сосудистого гомеостаза, и в первую очередь микроциркуляторного русла [8]. Эндотелий принимает непосредственное участие во многих физиологических процессах благодаря постоянному взаимодействию с форменными и плазменными компонентами крови и другими циркулирующими клетками. Эндотелиальные клетки секретируют в просвет сосуда факторы, обеспечивающие динамическое равновесие гемостаза, поддержание и изменение локального кровотока на уровне микроциркуляции, оказывают трофическое действие на прилежащий к ним субэндотелий и слой гладких мышечных клеток, влияют на ангиогенез [9].

G. Bottari et al. [10] описали сублингвальные изменения микроциркуляции при COVID-19, коррелировавшие с клиникой МСВС у детей. Выявлены нарушения микроциркуляции при тяжелом течении COVID-19. Анализ данных позволил определить микрососудистые нарушения и выявить корреляцию между микрососудистыми параметрами, клинической симптоматикой и лабораторными данными [11–14].

Работы по изучению микроциркуляторного русла у детей с COVID-19 малочисленны и посвящены исследованиям тяжелого течения заболевания. Нам не встретились работы по изучению микроциркуляции у детей в отдаленные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции. Такие исследования представляют интерес, так как развитие постковидного синдрома предполагает возможные мор-

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021).

<sup>2</sup> ВОЗ: Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром (28.03.2023).

фофункциональные нарушения микрососудистого русла, сохраняющиеся в отдаленные сроки после перенесенной инфекции.

**Цель исследования:** провести анализ состояния микрососудистого русла у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, для выявления микроциркуляторных расстройств и их взаимосвязи с клинической симптоматикой, а также планирования реабилитационных мероприятий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с апреля по июнь 2021 г. обследовано 78 детей в возрасте от 7 до 15 лет (41 мальчик и 37 девочек), перенесших COVID-19 и находившихся на реабилитации в ГБУЗ «ДС № 15 ДЗМ».

При поступлении в санаторий дети были клинически здоровы, сатурация составляла 96–99%, получены отрицательные результаты РНК-теста на SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки (с применением метода полимеразной цепной реакции, ПЦР) и положительный результат обследования на иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2 в крови (с применением метода иммуноферментного анализа, ИФА), что позволило исключить острое заболевание и носительство на момент поступления и подтвердить перенесенную инфекцию.

Все дети были разделены на группы в зависимости от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции: бессимптомное (30 детей), легкое (43 ребенка) и тяжелое (5 детей) течение.

Контрольную группу составили 30 здоровых детей того же возраста, у которых в анамнезе отсутствовала коронавирусная инфекция, были отрицательные результаты РНК-теста на SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки (ПЦР) и отрицательный результат обследования на иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2 в крови (ИФА) на момент проведения исследования.

*Критерии, исключающие участие в исследовании:* наличие воспалительных заболеваний глаз, острой или обостренной хронической бронхолегочной патологии, артериальной гипертензии, ожирения 2–4-й степени.

После получения информированного согласия родителей всем детям проводилось исследование микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы.

Для изучения микроциркуляторного русла использовали метод бульбарной биомикроскопии с последующей морфометрической обработкой изображений с помощью пакета компьютерных программ для математической обработки фото- и видеоизображения (CONJUNCTIVA-2, MICROCIRCUL 2006, IZVITO, CALIBRA, STATI\_CAPILARIES на базе MATLAB R2006a), разработанного О.Г. Константиновым и соавт. [15].

Исследование микроциркуляторного русла проводилось с использованием видеокамеры Aomway sony ccd 700 TVL. Разрешение камеры — 14,5 мкм на пиксель.

Изучались следующие показатели микроциркуляторного русла: коэффициент плотности микрососудистого русла (КП), коэффициент извитости микрососудов (КИ), коэффициент неравномерности калибра артериол (КНКА), коэффициент неравномерности калибра венул (КНKB), артериоловенулярный коэффициент (АВК), относительное количество микрососудов различного диаметра от 5 до 85 мкм (диаметром до 20 мкм: капилляры, пре- и посткапилляры и артериолы 1-го порядка; микрососуды ди-

аметром от 21 до 32 мкм: венулы 1-го порядка, артериоловенулярные анастомозы; микрососуды диаметром от 33 до 43 мкм: артериолы и венулы 2-го порядка, артерии и вены 1-го порядка; микрососуды от 44 до 85 мкм: более крупные сосуды, артериоловенулярные анастомозы).

Для статистической обработки результатов использовали программу Microsoft Excel для Microsoft MSO 365 (версия 2204) и med-statistic.ru. Для определения статистической значимости различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента, так как группы сравнения имели нормальное распределение. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе детей с бессимптомным течением ( $n=30$ ) исследование микроциркуляции проведено у 8 детей через 1–3 мес. после установления диагноза, у 15 — через 3–6 мес., у 6 — через 6–12 мес. и у 1 ребенка — через год. В данной группе 17 детей имели гармоничное физическое развитие, 13 — незначительные отклонения в физическом развитии в виде дефицита (4 ребенка) или избытка (9 детей) массы тела.

В группе детей с легким течением ( $n=43$ ) исследование микроциркуляции проведено у 4 детей через 1–3 мес. после заболевания, у 25 — через 3–6 мес., у 12 — через 6–12 мес., у 2 — через год. В этой группе 24 ребенка имели гармоничное физическое развитие, 19 — незначительные отклонения в физическом развитии в виде дефицита (4 ребенка) или избытка (15 детей) массы тела. После перенесенной коронавирусной инфекции у 11 детей сохранялась потеря обоняния, в том числе у 2 из них отмечалась потеря вкуса, 2 ребенка жаловались на сохраняющуюся слабость, утомляемость и головную боль. Такая клиническая симптоматика была расценена как проявления постковидного синдрома.

В группе детей с тяжелым течением ( $n=5$ ) исследование микроциркуляции проведено через 6–12 мес. после перенесенного заболевания. В данной группе 2 ребенка перенесли МСВС и 3 — внебольничную двустороннюю пневмонию. Причем 4 ребенка из этой группы имели в качестве коморбидного состояния ожирение 1-й степени.

Таким образом, 40 (51,3%) детей были обследованы в сроки от 3 до 6 мес. после подтверждения коронавирусной инфекции, и это были дети с бессимптомным и легким течением инфекции.

По данным проведенного исследования установлено, что в группе детей с бессимптомным течением в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 отмечалось статистически значимое снижение количества капилляров, пре- и посткапилляров, артериол 1-го порядка, что свидетельствует о микрососудистых нарушениях (табл. 1). Выявленное уменьшение процентного соотношения артериол 1-го порядка, которые относятся к резистивным сосудам и регулируют поступление крови в капилляры, приводит к уменьшению числа функционирующих капилляров и, как следствие, ухудшению трофических процессов в органах и тканях.

В группе детей с бессимптомным течением в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 отмечается статистически значимое повышение количества венул 1-го порядка, артериоловенулярных анастомозов, что свидетельствует об увеличении венозного емкостного зве-

**Таблица 1.** Распределение микрососудов разного калибра у детей в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 (M±m)

**Table 1.** Distribution of microvessels of different caliber in children in the long period after COVID-19 (M±m)

Показатель Parameter	Контрольная группа / Control group (n=30)	Группа бессимптомно- го течения / Asymptomatic COVID-19 (n=30)	Группа легко- го течения / Mild COVID-19 (n=43)	p
Капилляры, пре- и посткапилляры, артериолы 1-го порядка Capillaries, pre- and postcapillaries, 1 <sup>st</sup> order arterioles	68,03±2,36	57,05±2,56	57,23±2,10	p <sub>1-2</sub> =0,003, p <sub>1-3</sub> =0,001
Венулы 1-го порядка, артериоловенулярные анастомозы 1 <sup>st</sup> order venules, arteriolar-venular anastomoses	26,59±2,05	35,25±2,34	35,21±1,87	p <sub>1-2</sub> =0,008, p <sub>1-3</sub> =0,003
Артериолы и венулы 2-го порядка, артерии и вены 1-го порядка / 2 <sup>nd</sup> order arterioles and venules, 1 <sup>st</sup> order arteries and veins	4,82±0,59	6,72±0,62	6,65±0,63	p <sub>1-2</sub> =0,031, p <sub>1-3</sub> =0,049
Более крупные сосуды, артерио-венозные анастомозы Larger vessels, arterio-venous anastomoses	0,56±0,24	0,98±0,24	0,92±0,16	p <sub>1-2</sub> =0,224, p <sub>1-3</sub> =0,195

**Примечание.** Здесь и в таблице 2: p<sub>1-2</sub> — различия между группой контроля и группой бессимптомного течения, p<sub>1-3</sub> — различия между группой контроля и группой легкого течения.

**Note.** Here and in Table 2: p<sub>1-2</sub> — p for control group vs. asymptomatic COVID-19 group, p<sub>1-3</sub> — p for control group vs. mild COVID-19 group.

на микроциркуляторного русла, т. е. венозной гиперемии. Нарастание артериоловенулярных анастомозов, видимо, связано с усилением шунтирующих путей кровотока. Также отмечается статистически значимое повышение количества артериол и венул 2-го порядка и более крупных артерий и вен 1-го порядка. Этому, видимо, способствует спазм артериол 1-го порядка, что затрудняет отток крови из более крупных артериол 2-го порядка и артерий 1-го порядка и приводит к расширению последних.

Увеличение процентного соотношения венул 1-го и 2-го порядка и вен 1-го порядка на фоне уменьшения функционирующих капилляров свидетельствует о нарушении соответствия между притоком крови из капиллярного русла и оттоком из венулярного микрососудистого русла, что приводит к развитию венозной гиперемии. Изменений процентного соотношения самых крупных сосудов и артерио-венозных анастомозов микроциркуляторного русла не выявлено, что свидетельствует о компенсации микрососудистого русла на этом уровне.

В группе детей с легким течением в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 отмечается статистически значимое снижение количества капилляров, пре- и посткапилляров, артериол 1-го порядка, что уменьшает посту-

пление, а следовательно, потребление тканями кислорода и продуктов обмена веществ (см. табл. 1). У пациентов данной группы также отмечается статистически значимое увеличение числа венул 1-го порядка и артериоловенулярных анастомозов, что происходит вследствие открытия артериоловенулярных шунтов и сброса крови из артериол в венулы, минуя капиллярную сеть микроциркуляторного русла. Также нами было выявлено статистически значимое увеличение числа артериол и венул 2-го порядка, артерий и вен 1-го порядка, что свидетельствует о венозной гиперемии, т. е. увеличении емкостного звена микрососудистого русла. Увеличение числа артериол 2-го порядка и артерий 1-го порядка, видимо, связано с уменьшением числа прекапилляров и прекапиллярных сфинктеров, что ограничивает приток крови в капилляры, ухудшая доставку кислорода и питательных веществ.

При анализе морфометрических показателей микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы у детей с бессимптомным и легким течением в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 статистически значимых различий показателей между группами не выявлено (табл. 2), что свидетельствует об одинаковой направленности микрососудистых нарушений. Также данные пока-

**Таблица 2.** Морфометрические показатели микроциркуляторного русла у детей в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 (M±m)

**Table 2.** Morphometric indices of microcirculation in children in the long period after COVID-19 (M±m)

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group (n=30)	Группа бессимптомного течения Asymptomatic COVID-19 (n=30)	Группа легкого течения Mild COVID-19 (n=43)	p
КП / MDC	0,15±0,036	0,16±0,036	0,16±0,03	p <sub>1-2</sub> =0,850, p <sub>1-3</sub> =0,833
КИ / MTC	0,78±0,006	0,78±0,005	0,77±0,004	p <sub>1-2</sub> =1,0, p <sub>1-3</sub> =0,176
КНКА / CIAC	0,33±0,02	0,30±0,02	0,32±0,02	p <sub>1-2</sub> =0,245, p <sub>1-3</sub> =0,726
КНКВ / CIVC	0,49±0,03	0,43±0,03	0,45±0,02	p <sub>1-2</sub> =0,128, p <sub>1-3</sub> =0,276
АВК / AVR	0,71±0,04	0,79±0,02	0,74±0,02	p <sub>1-2</sub> =0,080, p <sub>1-3</sub> =0,496

**Note.** MDC — microvessel density coefficient, MTC — microvessel tortuosity coefficient, CIAC — coefficient of irregularity in arteriolar caliber, CIVC — coefficient of irregularity in venular caliber, AVR — arteriolar-to-venular ratio.

затели статистически значимо не отличались от контрольной группы.

Внутрисосудистых изменений в виде сладж-феномена не наблюдалось во всех обследуемых группах.

Группа детей с тяжелым течением COVID-19 была малочисленна (5 человек), поэтому оценить статистически значимые отличия в этой группе по сравнению со здоровыми не представлялось возможным. Интересны данные, полученные при сравнении неравномерности калибра венул в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 в группах детей с бессимптомным и тяжелым течением заболевания. Оказалось, что КНКВ у детей с тяжелым течением в катамнезе составил  $0,62 \pm 0,05$  и статистически значимо ( $p < 0,023$ ) превышал значения этого показателя ( $0,43 \pm 0,03$ ) у детей с бессимптомным течением, что свидетельствует о сохраняющемся снижении тонуса венул у детей данной группы.

Схожие различия выявлены в группе детей с легким и тяжелым течением COVID-19 в катамнезе. Так, КНКВ в группе с тяжелым течением составил  $0,62 \pm 0,050$  и статистически значимо ( $p < 0,008$ ) превышал значения этого показателя ( $0,45 \pm 0,02$ ) у детей с легким течением. Эти изменения свидетельствуют о длительно сохраняющейся дистонии венул после тяжелого течения COVID-19.

Исследования микрососудистого русла у детей, перенесших тяжелую форму COVID-19, представляют интерес, необходимо продолжить их на статистически более значимом материале.

При исследовании микроциркуляторного русла у 11 детей с клиникой постковидного синдрома статистически значимых различий с показателями детей без клинической картины выявлено не было.

У обследованных детей в отдаленные сроки после перенесенной коронавирусной инфекции мы вправе ожидать включение механизмов долгосрочной регуляции местного кровотока микрососудистого русла. Основным механизмом долгосрочной регуляции местного кровотока являются изменения количества кровеносных микрососудов в тканях, увеличение размеров и числа артериол и капилляров, появление новых микрососудов, усиление васкуляризации и ангиогенеза. Известно, что для формирования долгосрочной регуляции кровотока нужно несколько дней у новорожденных детей и более месяца у детей старшего возраста.

У обследованных групп детей с бессимптомным и легким течением в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19 произошло не увеличение, а, наоборот, снижение количества капилляров, пре- и посткапилляров, артериол 1-го порядка, что свидетельствует о длительно сохраняющейся дезадаптации микрососудистого русла после перенесенной инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование выявило микрососудистые нарушения у детей в отдаленные сроки после перенесенных бессимптомных и легких форм COVID-19. Эти нарушения связаны с длительно сохраняющимся перераспределением микрососудов, которое приводит к уменьшению числа функционирующих капилляров и венозной гиперемии микроциркуляторного русла, что снижает интенсивность тканевого метаболизма. Необходимо отметить, что эти изменения выявлены только

на микроциркуляторном уровне. Они снижают компенсаторные возможности у ребенка, перенесшего бессимптомные и легкие формы COVID-19, что позволяет таких детей отнести к группе риска по развитию микроциркуляторных нарушений в постковидном периоде.

Применение в медицинской практике биомикроскопии бульбарной конъюнктивы позволит неинвазивно и быстро оценить состояние микроциркуляторного русла у детей после перенесенного COVID-19 и персонализировать объем, характер и длительность реабилитационных мероприятий, опираясь на степень дезадаптации микроциркуляторного русла.

## Литература / References

- Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270.
- Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М. и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(1):16–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-16-23.
- Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M. et al. COVID-19 and comorbid pathology in children. *Questions of practical pediatrics.* 2022;17(1):16–23 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-16-23.
- Османов И.М., Алексеева Е.И., Мазанкова Л.Н. и др. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2021.
- Osmanov I.M., Alekseeva E.I., Mazankova L.N. et al. Clinical protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (COVID-19) undergoing inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. М.: State Budgetary Institution "NIOZMM DZM"; 2021 (in Russ.).
- Borch L., Holm M., Knudsen M. et al. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positiv children — a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(4):1597–1607. DOI: 10.1007/s00431-021-04345-z.
- Buonsenso D., Munblit D., De Rose C. et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):2208–2211. DOI: 10.1111/apa.15870.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;17:1–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Ладожская-Гапеевко Е.Е., Храпов К.Н., Полушин Ю.С. и др. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021;18(4):7–19. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19.
- Ladozhskaya-Gapeenko E.E., Khrapov K.N., Polushin Yu.S. et al. Microcirculation Disorders in Patients with Severe COVID-19. *Bulletin of anesthesia and resuscitation.* 2021;18(4):7–19 (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19.
- Godo S., Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):108–114. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
- Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(6):93–99. DOI: 10.17116/jnevro202112106193.
- Martynov M.Yu., Bogolepova A.N., Yasamanova A.N. Endothelial dysfunction in COVID-19 and cognitive impairment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2021;121(6):93–99 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112106193.
- Bottari G., Confalone V., Cotugno N. et al. Efficacy of CytoSorb in a pediatric case of severe multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a clinical case report. *Front Pediatr.* 2021;11(9):676298. DOI: 10.3389/fped.2021.676298.
- Favaron E., Ince C., Hilthy M.P. et al. Capillary leukocytes, microaggregates, and the response to hypoxemia in the microcirculation of coronavirus disease 2019 patients. *J Crit Care Med.* 2021;49:661–670. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004862.

12. Kanoore Edul V.S., Caminos Eguillor J.F., Ferrara G. et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J Crit Care Med.* 2021;61:73–75. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.10.002.
13. Damiani E., Carsetti A., Casarotta E. et al. Microvascular alterations in patients with SARS-COV\_2 severe pneumonia. *Ann Intensive Care.* 2020;10:60. DOI: 10.1186/s13613-020-00680-w.
14. Carsetti A., Damiani E., Casarotta E. Sublingual microcirculation in patients with SARS-CoV-2 undergoing veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Microvasc Res.* 2020;132:104064. DOI: 10.1016/j.mvr.2020.104064.
15. Константинов О.Г., Павлов А.Н., Обыденкова Т.Н., Усов В.В. Устройство для конъюнктивальной биомикроскопии. Патент № 200610036/22, ПМ № 58020. Опубл. 10.11.2006.  
Konstantinov O.G., Pavlo A.N., Obydenkova T.N., Usov V.V. Device for conjunctival biomicroscopy. Patent No. 200610036/22, PM No. 58020. Publ. 10.11.2006 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Михеева Инна Григорьевна** — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2515-6592.
- Курасова Оксана Борисовна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4881-0083.
- Милехина Мария Юрьевна** — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0009-0000-1727-2473.
- Моисеев Анатолий Борисович** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1704-2456.
- Кузнецова Нелли Ивановна** — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0009-0004-3823-4360.
- Калиновская Ирина Ивановна** — к.м.н., главный врач ГБУЗ «ДБС № 15 ДЗМ»; 117647, Россия, г. Москва, ул. Акад. Капицы, д. 11; ORCID iD 0000-0002-3327-4687.
- Зими́на Ната́лия Алекса́ндровна** — заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ДБС № 15 ДЗМ»; 117647, Россия, г. Москва, ул. Акад. Капицы, д. 11; ORCID iD 0000-0001-5312-8292.
- Верещагина Татьяна Георгиевна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.
- Контактная информация:** Курасова Оксана Борисовна, e-mail: kurasova@inbox.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 23.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 16.11.2023.**

**Принята в печать 11.12.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Inna G. Mikheeva** — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2515-6592.

**Oksana B. Kurasova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4881-0083.

**Mariya Yu. Milekhina** — assistant of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-1727-2473.

**Anatoliy B. Moiseev** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1704-2456.

**Nelli I. Kuznetsova** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-3823-4360.

**Irina I. Kalinovskaya** — C. Sc. (Med.), Head Doctor врач of Children Bronchopulmonary Sanitarium; 11, Academician Kapitsa str., Moscow, 117647, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3327-4687.

**Nataliya A. Zimina** — Deputy Head Doctor for Medical Work, Children Bronchopulmonary Sanitarium; 11, Academician Kapitsa str., Moscow, 117647, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5312-8292.

**Tatyana Vereshchagina** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

**Contact information:** Oksana B. Kurasova, e-mail: kurasova@inbox.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 23.10.2023.**

**Revised 16.11.2023.**

**Accepted 11.12.2023.**

# XXXIV

## Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»

4-7 сентября 2024 года

МВЦ «Екатеринбург-Экспо»  
Конгресс-центр МТС Live Hall  
Экспо Бульвар, д. 2



### В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ

До 21 июня 2024 года открыт прием тезисов для участия в конференции

5 сентября – гала-ужин  
6 сентября – благотворительный забег

### ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ

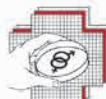
- Женское бесплодие: диагностика и лечение
- Эндоскопия в репродуктивной медицине
- Подготовка к ВРТ
- Репродуктивная эндокринология
- Стимуляция яичников
- Эндометриоз и бесплодие
- Культивирование и селекция гамет и эмбрионов
- Эндометрий и имплантация эмбриона
- Новые технологии в репродукции
- Риски и осложнения ВРТ
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала
- Вирусные инфекции и ВРТ
- Генетические аспекты ВРТ. ПГТ
- Фармакотерапия в репродуктивной медицине
- Беременность и здоровье детей после ВРТ
- Психологические аспекты лечения бесплодия
- Донорство гамет, эмбрионов и суррогатное материнство
- Правовые и организационные аспекты ВРТ
- Мужское бесплодие: диагностика и лечение
- Экология и репродуктивная функция
- Сохранение и восстановление фертильности при онкологических заболеваниях
- Секция молодых ученых



Организатор  
Российская ассоциация  
репродукции человека



Партнер  
Международная федерация  
обществ фертильности (IFFS)



Партнер  
Журнал «Проблемы  
репродукции»



Партнер  
Министерство здравоохранения  
Свердловской области

#### Общие вопросы:

Елизавета Волкова  
+7 (901) 270-58-09  
info@rahrconference.ru

#### Регистрация и подача тезисов:

Елена Михайловна Говорун  
+7 (921) 441-36-65  
govorun@rahr.ru



DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-14

# Эффективность регидратирующей терапии при вирусных гастроэнтеритах у детей

М.К. Бехтерева<sup>1,2</sup>, А.М. Комарова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** сравнить эффективность оральной регидратации низкоосмолярным раствором с цинком и инфузионной терапии солевыми и глюкозо-солевыми растворами у детей, переносящих вирусные гастроэнтериты (ВГЭ), осложненные синдромом дегидратации 1–2-й степени и 2-й степени.

**Материал и методы:** проведено проспективное открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование. Дети были распределены в 2 группы: основную (n=45) — с использованием в терапии низкоосмолярных растворов (в 1 саше: углеводы 2,84 г, глюкоза 2,82 г, хлориды 0,453 г, цинк 0,003 г, осмолярность: 245 мОсмоль/л) и группу сравнения (n=34) — с использованием инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами. Тяжесть острого гастроэнтерита оценивалась по модифицированной шкале Везикари. Проводили комплексное клиничко-лабораторное обследование детей до и после лечения.

**Результаты исследования:** средний показатель тяжести состояния пациентов по интегральной шкале Везикари составил для ВГЭ 13,26±0,7 балла, что соответствует средней степени тяжести. У 42 (93,3±4,5%) пациентов основной группы в течение первых 6 ч удалось достигнуть стабилизации состояния и уменьшения объема патологических потерь, в связи с чем была продолжена оральная регидратация. Активное применение орального регидратационного раствора в таком случае проводили в течение 24–48 ч с оценкой динамики общих и местных симптомов, а также лабораторных показателей водно-электролитного баланса и азотовыделительной функции почек. В связи с отсутствием должного эффекта от проводимой оральной регидратации, связанным с возобновлением рвоты и невозможностью дальнейших терапевтических манипуляций, из исследования были исключены 3 (6,66±3,7%) человека, потребовавших дальнейшего парентерального введения жидкости. На фоне проведения оральной регидратации в основной группе длительность сохранения лихорадочной реакции была сопоставимой по продолжительности с группой сравнения. Нормализация общего самочувствия в виде исчезновения вялости отмечалась в сравниваемых группах в одинаковые сроки. Прекращение рвоты в существенно более короткие сроки было зафиксировано в основной группе. Экзикоз и диарею удалось купировать в основной группе и в группе сравнения практически за сопоставимое время.

**Заключение:** регидратация низкоосмолярными растворами помогает избежать возможных осложнений парентерального введения жидкости и психотравмирующей ситуации для маленького пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** экзикоз, синдром дегидратации, вирусный гастроэнтерит, острая кишечная инфекция, оральная регидратация, регидратирующая терапия, оральный регидратирующий раствор, цинк, низкоосмолярный раствор для оральной регидратации, дети.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Бехтерева М.К., Комарова А.М. Эффективность регидратирующей терапии при вирусных гастроэнтеритах у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):177–183. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-14.

## Rehydration therapy efficacy of viral gastroenteritis in children

М.К. Bekhtereva<sup>1,2</sup>, А.М. Komarova<sup>1</sup><sup>1</sup>Children's Research and Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to compare the efficacy of reduced osmolarity oral rehydration solution (ORS) with zinc and infusion therapy with salt and sugar-salt solutions in children suffering from viral gastroenteritis (VGE) complicated by dehydration syndrome of I-II stage and II stage.

**Patients and Methods:** a prospective open-ended comparative randomized clinical trial was conducted. The children were divided into two groups: the main group (n=45) with therapy used reduced osmolarity ORS (carbohydrates 2.84 g, glucose 2.82 g, chlorides 0.453 g, zinc 0.003 g, osmolarity: 245 mOsm/L, per 1 sachet), and the comparison group (n=34), receiving standard infusion therapy with salt-sugar solutions. The severity of acute gastroenteritis was assessed using a modified Vesikari score. Comprehensive clinical and laboratory examination of children was performed before and after treatment.

**Results:** the mean severity of the patients' condition on the modified Vesikari score was 13.26±0.7 points for VGE, which corresponds to the moderate severity. In 42 (93.3±4.5%) patients of the main group, the condition stabilization and reduction of pathological losses were achieved during the first 6 hours, and therefore oral rehydration was continued. In this case, the active use of ORS was conducted for 24–48 hours with an assessment of the trend in general and topical symptoms, as well as laboratory parameters of the fluid and electrolyte balance and renal excretion of nitrogenous compounds. 3 patients (6.66±3.7%) who required further parenteral fluid administration were excluded from the study due to the lack of proper oral rehydration effect associated with the vomiting and the impossibility of further therapeutic manipulations. During oral rehydration in the main group, the febrile reaction duration was comparable in the lasting with the comparison group. Normalization of general well-being in the form of the fatigue disappearance was noted in the compared groups at the same time, while the vomiting cessation was recorded in a significantly shorter time in the main group. Exicosis and diarrhea were managed to be stopped in the main and comparison groups at almost comparable time.

**Conclusion:** rehydration with low-osmolar ORS helps to avoid possible complications of parenteral fluid administration and a traumatic situation for a child.

**KEYWORDS:** exicosis, dehydration syndrome, viral gastroenteritis, acute intestinal infection, oral rehydration, oral rehydration therapy, oral rehydration solution, zinc, low-osmolar oral rehydration solution, children.

**FOR CITATION:** Bekhtereva M.K., Komarova A.M. Rehydration therapy efficacy of viral gastroenteritis in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(2):177–183 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-14.

## ВВЕДЕНИЕ

Каждый ребенок в России и мире, особенно в первые 5 лет жизни, в течение года переносит несколько эпизодов острых лихорадочных заболеваний [1–3]. Острые респираторные вирусные инфекции и острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают основное место в структуре заболеваемости у детей [1–5]. Заболеваемость инфекционными диареями в 2022 г. практически достигла показателей, характерных для допандемического (COVID-19) периода, и составила 403,38 случая на 100 тыс. населения (сумма всех ОКИ установленной и не установленной природы). Следует отметить, что инфекционные диареи причиняют огромный экономический ущерб, при этом в официальную статистику включаются большей частью данные о пациентах из очагов и всплеск диарейных заболеваний и сведений о госпитализированных пациентах с кишечными инфекциями. Заболеваемость острыми гастроэнтеритами у детей значительно выше, чем у взрослых, а большинство зарегистрированных случаев приходится на детей до 7 лет. 49% случаев ОКИ расшифрованной этиологии в 2022 г. приходится на ротавирусную инфекцию, при этом заболеваемость (61,7 на 100 тыс. населения) остается ниже среднего многолетнего уровня (75,60) за период 2010–2019 гг., а удельный вес случаев норовирусной инфекции среди инфекционных диарей установленной этиологии составил 23,9% и продолжает расти из года в год<sup>1</sup>.

В педиатрической практике при различных инфекционных заболеваниях, в особенности при кишечных инфекциях, тяжесть состояния пациента определяется степенью выраженности следующих симптомов и синдромов:

- ♦ общеинфекционный синдром (лихорадка, интоксикация, вялость, адинамия);
- ♦ синдром дегидратации (эксикоз), включая метаболический ацидоз и электролитные расстройства;
- ♦ синдром местных изменений (характер и кратность диареи, рвоты, метеоризма, болевого абдоминального синдрома, пареза кишечника) [6, 7].

При острых гастроэнтеритах жизнеугрожающие состояния в первую очередь связаны с обезвоживанием из-за быстро нарастающих потерь воды и электролитов со рвотой и жидким стулом. Вследствие обезвоживания нарушаются центральная и периферическая гемодинамика и все виды обмена веществ, в клетках и межклеточном пространстве накапливаются токсические метаболиты, которые оказывают воздействие на органы и ткани больных.

Считается, что частое возникновение эксикоза (синдром дегидратации) у детей обусловлено анатомо-физиологическими особенностями макроорганизма ребенка: относительно высокое содержание воды в организме, незрелость регуляторных механизмов, частый отказ от еды и питья при нарушении самочувствия, особенно у детей раннего возраста [6, 7]. В условиях инфекционных заболеваний, сопровождающихся лихорадкой, а также потерей жидкости

со рвотой, диареей перечисленные факторы ведут к быстрому срыву адаптационных механизмов и декомпенсации функций органов и систем. Исход болезни будет определяться своевременностью лечебных мероприятий, направленных на устранение возникших расстройств метаболизма [8, 9].

При неправильном возмещении патологических потерь при ОКИ (неверный выбор раствора для регидратации, чрезмерно высокая скорость компенсации потерь), помимо гипонатриемии, может развиваться отек легких, отек головного мозга, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острая почечная недостаточность.

Согласно международным консенсусам по лечению острых гастроэнтеритов, в странах с уровнем экономики выше среднего инфекционные диареи заканчиваются выздоровлением за 1–3 дня у большинства пациентов. Диареи представляют опасность исключительно для детей раннего возраста и лиц с отягощенным преморбидным фоном. В международных консенсусах единственным эффективным лечебным мероприятием считается восстановление водно-электролитного баланса с помощью оральной регидратации, тогда как парентеральное введение жидкости рекомендовано исключительно в случае тяжелой дегидратации [4, 6, 7]. Отечественные руководства, в том числе действующие клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, основополагающим принципом декларируют патогенетический подход к лечению ОКИ, включающий: регидратацию (оральную, при необходимости в сочетании с инфузионной терапией), диетическую коррекцию и нутритивную поддержку, цитомукопротективные средства или энтеросорбенты и назначение пробиотиков (препаратов с доказанной клинической эффективности) с первого дня терапии [8, 9]. Однако, несмотря на все прилагаемые усилия по лечению и профилактике ОКИ, 50-летний успех применения растворов для пероральной регидратации, инфекционные диареи, к сожалению, остаются второй по значимости причиной смертности среди детей в возрасте до 5 лет в мире [1, 10, 11].

Кроме этого, известно, что лечение детей с инфекционной диареей, особенно в странах с уровнем экономического развития ниже среднего, включает не только оральные регидратирующие растворы (ОРР), но и высокие дозы цинка как важнейшего дополнения к ОРР, цинк служит для дальнейшего уменьшения продолжительности и тяжести диареи, предупреждает ее повторные случаи в ближайшее время [12, 13].

Хотя широкое внедрение оральной регидратации стало неоценимым достижением в снижении детской смертности, его внедрение во всем мире отстает по сравнению с другими доказательными методами лечения. Так, в то время как глобальный охват вакцинацией достиг 85%, охват ОРР существенно отстает и составляет 42% [12, 14, 15].

Оральная регидратация и дотация цинка экономически эффективны, доступны и просты в реализации. Одна-

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. (Электронный ресурс.) URL: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=25076](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076) (дата обращения: 01.02.2024).



ко число детей в возрасте до 5 лет с диареей, которые получают рекомендованное лечение ОРР, слишком невелико во всех регионах. В странах Африки к югу от Сахары прогресс в этом важном вмешательстве в течение последнего десятилетия был медленным: охват составил 34% в 2012 г. и 40% в 2022 г. [14, 16].

Несмотря на то, что назначение ОРР в нашей стране включено в критерии качества оказания медицинской помощи и в действующие клинические рекомендации, в практическом здравоохранении до настоящего времени отмечаются ошибки в назначении ОРР (отказ от низкоосмолярных ОРР и проведение регидратации бессолевыми растворами, использование осмолярных растворов, неверное разведение глюкозо-солевых растворов), необоснованная инфузионная терапия. Все вышперечисленные недостатки обосновывают необходимость проведения исследований по эффективности низкоосмолярных ОРР у детей различного возраста. В доступных источниках достаточно работ по сравнительной эффективности низкоосмолярных и осмолярных ОРР, и мы провели другой вариант сравнительного исследования [9, 17, 18].

**Цель исследования:** сравнить эффективность оральной регидратации низкоосмолярным раствором с цинком и инфузионной терапии солевыми и глюкозо-солевыми растворами у детей, переносящих вирусные гастроэнтериты (ВГЭ), осложненные синдромом дегидратации 1–2-й степени и 2-й степени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Оценка эффективности инновационных подходов к оральной регидратации с использованием растворов со сниженной осмолярностью проводилась в ходе проспективного открытого сравнительного рандомизированного клинического исследования, выполненного в отделении кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Исследование направлено на установление оптимальной тактики лечения с целью снижения необходимости проведения парентеральной инфузионной терапии как инвазивной и психотравмирующей процедуры и было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (протокол № 6 от 23.06.2019).

*Критериями включения* в исследование являлись:

- ♦ детский возраст с 6 месяцев до 6 лет;
- ♦ установленный на основании клинических данных (лихорадка, интоксикация, рвота, водянистая диарея, возникновение болезни в характерный сезон (холодное время года), отсутствие поражения толстого кишечника

клинически и лабораторно) и верифицированный лабораторными методами диагноз ОКИ вирусной этиологии;

- ♦ ранние сроки госпитализации в стационар (не более 2 сут от начала заболевания);
- ♦ отсутствие указаний в анамнезе на аллергические реакции на препараты;
- ♦ отсутствие тяжелой соматической патологии;
- ♦ подписание родителями пациента добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Рандомизация осуществлялась случайным образом путем чередования распределения пациентов, отвечающих критериям включения, по группам в порядке поступления больных в стационар. Базисная терапия в сравниваемых группах была сопоставима и включала в себя энтеросорбенты (лигнин гидролизный или диосмектит), пробиотики и симптоматическую терапию (противорвотные средства, спазмолитические и жаропонижающие препараты).

В клиническом исследовании приняли участие 79 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, больных ОКИ и госпитализированных в отделение кишечных инфекций в 1–2-е сутки болезни в состоянии средней степени тяжести.

Все дети были распределены в 2 группы: основную (n=45) — с использованием в терапии низкоосмолярных растворов (Адиарин® Регидрокомплекс®, в 1 саше: углеводы 2,84 г, глюкоза 2,82 г, хлориды 0,453 г, цинк 0,003 г, осмолярность: 245 мОсмоль/л, схема дозирования приведена в таблице 1) и группу сравнения (n=34) — с использованием инфузионной терапии глюкозо-солевыми растворами.

Тяжесть острого гастроэнтерита оценивалась по модифицированной шкале Везикари, где легкая степень тяжести заболевания — 0–8 баллов, средняя степень тяжести — 9–11 баллов, более 11 баллов — тяжелая степень тяжести. Использование данной шкалы помогает объективизировать тяжесть состояния больного ВГЭ [5, 6].

Лабораторная диагностика включала клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, биохимическое исследование крови (определение уровня мочевины, креатинина, трансаминазы, глюкозы, основных электролитов в сыворотке крови). Нормы гематологических показателей определялись в соответствии с рекомендованными нормативами Руководства по амбулаторно-поликлинической педиатрии под ред. А.А. Баранова [19].

Этиологическая верификация ОКИ осуществлялась путем забора биологического материала у пациента (фекалии, мазок из прямой кишки) при поступлении в стационар, использовалась молекулярно-генетическая диагностика. Сбор

**Таблица 1.** Схема оральной регидратации низкоосмолярным раствором (Адиарин® Регидрокомплекс®)

**Table 1.** Regimen of reduced osmolarity oral rehydration solution (Adiarin® Rehydrocomplex®)

Масса тела, кг Body weight, kg	Схема выпивания в первые 4–6 ч от начала лечения синдрома дегидратации Drinking regimen in the first 4–6 hours of the therapy start of dehydration syndrome		Количество раствора за один прием, мл Solution amount at a single dose, mL
	Дегидратация 1–2-й степени Dehydration 1–2 stage	Дегидратация 2-й степени Dehydration 2 stage	
6–9	6–9 приемов по 50 мл / 6–9 doses of 50 ml	8–12 приемов по 50 мл / 8–12 doses of 50 ml	50
9–12	4–6 приемов по 100 мл / 4–6 doses of 100 ml	6–8 приемов по 100 мл / 6–8 doses of 100 ml	100
12–15	4–5 приемов по 150 мл / 4–5 doses of 150 ml	5–6 приемов по 150 мл / 5–6 doses of 150 ml	150
15–30	3–7 приемов по 200 мл / 3–7 doses of 200 ml	5–10 приемов по 200 мл / 5–10 doses of 200 ml	200

фекалий для исследования осуществляли в первые сутки госпитализации. Образцы собирали согласно методическим указаниям МУ 1.3. 1794–03 «Организация работы при исследованиях методом полимеразной цепной реакции материала, инфицированного микроорганизмами I–II групп патогенности». Тестирование собранных образцов фекалий выполняли с использованием реагентов АмплиСенс® Rotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL или АмплиСенс® ОКИ скрин-FL методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией производства «Интерлабсервис» (Москва) в лаборатории ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Всем пациентам с целью восполнения сформированного дефицита жидкости и электролитов, а также купирования продолжающихся патологических потерь, после осмотра и заполнения первичной документации, рассчитывался объем и скорость проведения инфузионной терапии солевыми и глюкозо-солевыми растворами. Назначение инфузионной терапии ребенку в обеих группах проводилось в соответствии с расчетом суточной потребности в жидкости на основании данных о массе тела, возрасте, сформированном дефиците жидкости и патологических потерях (лихорадка, рвота, жидкий стул).

Критериями отбора детей в основную группу стали выявившаяся в процессе проведения лечения техническая невозможность катетеризации периферической вены ( $n=19$ ,  $42,2\pm 7,3\%$ ), отказ законного представителя ребенка от проведения инфузионной терапии ( $n=11$ ,  $24,4\pm 6,4\%$ ) и осложнения проведения инфузионной терапии, такие как экстравазальное попадание периферического катетера ( $n=6$ ,  $3,33\pm 2,6$ ), аллергическая реакция на внутривенные растворы ( $n=3$ ,  $6,66\pm 3,7$ ) и самопроизвольное удаление периферического катетера ребенком ( $n=6$ ,  $13,33\pm 5,0$ ). После проведения подробной беседы с законным представителем и оценки комплаентности возможной оральной регидратации осуществлялось пероральное введение ОРР в течение 6 ч по схеме в соответствии с массой тела пациента с мониторингом состояния и оценкой эффективности проводимой терапии.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США)

с использованием параметрических и непараметрических критериев. Для каждой группы вычислены: частота встречаемости признака (для дискретных признаков), среднее значение показателя (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), ошибка среднего (m). Для определения достоверности различий в двух сравниваемых выборках использовали t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах выполняли с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона и точного метода Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов из обеих групп (пол, возраст, тяжесть и этиология ВГЭ, а также степень дегидратации и этиология ОКИ) представлены в таблице 2.

Все пациенты поступали в стационар с явлениями дегидратации 1–2-й степени и 2-й степени в 1–2-е сутки болезни. Средний показатель тяжести состояния пациентов по интегральной шкале Везикари составил для ВГЭ  $13,26\pm 0,7$  балла, что соответствует средней степени тяжести. Патологические потери в обеих группах были представлены рвотой, жидким стулом, лихорадкой, которые и послужили причиной госпитализации в стационар. Распределение основных общих и местных симптомов ВГЭ в сравниваемых группах пациентов описано в таблице 3.

Общепатогенные симптомы статистически значимо чаще встречались в группе сравнения: вялость  $91,1\pm 4,8\%$  и лихорадка  $85,2\pm 6,0\%$ . Рвота статистически значимо чаще наблюдалась в основной группе, тогда как потери с жидким стулом были более характерны для группы сравнения (см. табл. 3).

Существенных различий в частоте наличия у пациентов сухости слизистых оболочек и снижения диуреза выявлено не было (см. табл. 3). Время расправления кожной складки на животе также было сопоставимо в сравниваемых группах:  $2,1\pm 0,07$  с против  $1,9\pm 0,08$  с. То есть по степени тяжести синдрома дегидратации достоверных различий между группами не имелось.

В биохимическом анализе крови исходно у детей из основной группы статистически значимо реже выявля-

**Таблица 2.** Характеристика пациентов, включенных в исследование

**Table 2.** Characteristics of the patients included in the study

Параметр Parameter	Основная группа / Main group (n=45)		Группа сравнения / Comparison group (n=34)		p
	n	%±ошибка / %±error	n	%±ошибка / %±error	
<b>Пол / Gender</b>					
мальчики / boys	29	64,4±7,1	20	58,8±8,4	0,25
девочки / girls	16	35,5±7,1	14	41,1±8,4	0,2
<b>Возраст / Age</b>					
до 1 года / up to 1 y.o.	2	4,4±3	1	2,9±2,8	0,15
1–3 года / 1–3 y.o.	11	24,4±6,4	13	38,2±8,3	0,01
3–6 лет / 3–6 y.o.	32	71,1±6,7	20	58,8±8,4	0,05
<b>Степень эксикоза / Exicosis stage</b>					
1–2-я / 1–2	40	89,8±4,5	21	61,7±8,3	0,01
2-я / 2	5	11,1±4,6	13	38,2±8,3	0,01
<b>Этиология / Etiology</b>					
ротавирусная инфекция / rotavirus infection	27	60±7,3	22	64,7±8,1	0,2
норовирусная инфекция / norovirus infection	14	31,1±6,9	12	35,2±8,1	0,4
сочетанная вирусная инфекция / combined viral infection	4	8,8±4,2	0	0	0

**Таблица 3.** Частота регистрации симптомов у пациентов с ВГЭ**Table 3.** Frequency of symptoms registration in patients with VGE

Симптом Symptom	Основная группа / Main group (n=45)		Группа сравнения / Comparison group (n=34)		p
	n	%±ошибка / %±error	n	%±ошибка / %±error	
Беспокойство / Anxiety	32	71,1±6,7	25	73,5±7,6	0,7
Вялость / Fatigue	38	84,4±5,4	31	91,1±4,8	0,01
Рвота / Vomiting	43	95,5±3,7	30	88,2±5,5	0,01
Диарея / Diarrhea	32	71,1±6,7	27	79,4±6,9	0,001
Лихорадка / Fever	36	80±5,5	29	85,2±6,0	0,05
Сухость слизистых оболочек / Dry mucous membranes	42	93,3±3,8	32	94,1±4,0	0,6
Снижение слезоотделения / Decreased lacrimation	5	11,1±4,6	9	26,4±7,5	0,001
Снижение диуреза / Decrease in urine output	37	82,2±5,7	28	82,35±6,5	0,6

Note. From this point onward: VGE, viral gastroenteritis.

**Таблица 4.** Биохимические показатели у пациентов с ВГЭ до начала лечения**Table 4.** Biochemical parameters in patients with VGE before treatment

Показатель / Parameter	Основная группа / Main group (n=45)		Группа сравнения / Comparison group (n=34)		p
	n	%±ошибка / %±error	n	%±ошибка / %±error	
Повышение уровня калия / Elevation in potassium level	1	2,22±2,1	0	0	0
Снижение уровня калия / Decrease in potassium level	6	13,3±5,0	9	26,4±7,5	0,001
Снижение уровня натрия / Decrease in sodium level	11	24,4±6,4	7	20,5±6,9	0,4
Повышение уровня мочевины / Elevation in urea level	6	13,3±5,0	5	14,7±6,0	0,6
Повышение уровня креатинина / Elevation in creatinine level	14	31,1±6,9	10	29,4±7,8	0,3

лась гипокалиемия — 13,3±5,0% против 26,4±7,5% в группе сравнения. В обеих группах с одинаковой частотой регистрировалась гипонатриемия, повышение уровня мочевины и креатинина, характерные для дегидратации 1–2-й степени (табл. 4).

У 42 (93,3±4,5%) пациентов основной группы в течение первых 6 ч удалось достигнуть стабилизации состояния и уменьшения объема патологических потерь, в связи с чем ребенку была продолжена оральная регидратация. Активное применение орального регидратационного раствора в таком случае проводили в течение 24–48 ч с оценкой динамики общих и местных симптомов, а также лабораторных показателей водно-электролитного баланса и азотовыделительной функции почек.

В связи с отсутствием должного эффекта от проводимой оральной регидратации, связанным с возобновлением рвоты и невозможностью дальнейших терапевтических манипуляций, из исследования были исключены 3 человека (6,66±3,7%), потребовавших дальнейшего парентерального введения жидкости.

На фоне проведения оральной регидратации в основной группе длительность сохранения лихорадочной реакции была сопоставима по продолжительности с группой сравнения. Нормализация общего самочувствия в виде

исчезновения вялости отмечалась в сравниваемых группах в одинаковые сроки (табл. 5).

Прекращение рвоты в статистически значимо более короткие сроки было зафиксировано в основной группе. Эксикиоз и диарею удалось купировать в основной группе и группе сравнения практически за сопоставимое время.

Для объективизации оценки эффективности проводимой терапии всем пациентам через сутки от начала регидратационной терапии проводился контроль биохимических показателей крови. В основной группе в 90,9±6,4% случаев произошла нормализация уровня натрия, в 83,3±5,0% — нормализация показателей мочевины, в 100% — уровня креатинина. В основной группе длительность госпитализации в стационаре сократилась до 3,1±0,5 дня, в группе сравнения составила 4,5±0,8 дня.

Известно, что уже на протяжении более чем 20 лет Всемирная организация здравоохранения и другие профессиональные ассоциации настаивают на применении в качестве средств оральной регидратации у детей с инфекционной диареей регидратирующих растворов со сниженной осмолярностью (225–245 мОсмоль/л). Однако в повседневной жизни как родители, так и медицинские работники часто используют у детей раннего возраста нормоосмолярные ОРР. Именно осмолярность в диапазоне 225–245 мОсмоль/л улучшает

**Таблица 5.** Динамика симптомов ВГЭ на фоне проведения регидратации**Table 5.** Changes of VGE symptoms during oral rehydration therapy

Показатель Parameter	Основная группа Main group (n=45)	Группа сравнения / Comparison group (n=34)	p
Купирование, ч / Cessation, h	40,5±7,4	38,3±8,3	0,4
вялости / fatigue	63,2±7,3	61,4±8,3	0,6
лихорадки / fever	41,4±7,5	58,2±8,4	0,001
рвоты / vomiting	56,5±7,5	54,8±8,5	0,7
диареи / diarrhea	46,4±7,6	48,2±8,5	0,7
зксикоза / exicosis			
Продолжительность госпитализации, дни Hospitalization duration, days	3,1±0,5	4,5±0,8	0,05

всасываемость жидкости, предотвращает осмотическую диарею, снижает нагрузку на почки, способствует более быстрому купированию диареи и дегидратации. Кроме того, гипотонические ОРР имеют более приятный вкус, что облегчает применение в детской практике.

Одним из низкоосмолярных регидратационных растворов является Адиарин® Регидрокомплекс®, в который входит микроэлемент цинк в дозе 3 мг в одном саше. Цинк обеспечивает дополнительное противовоспалительное, иммуномодулирующее, антисептическое и регенерирующее действие, что способствует купированию диареи и предотвращает повторное инфицирование возбудителями кишечных инфекций в ближайшее время [12, 15]. Помимо этого, препарат содержит дополнительные компоненты — мальтодекстрин, снижающий осмотическую нагрузку на кишечник и обладающий пребиотическим действием, а также диоксид кремния, оказывающий сорбирующее и регенерирующее действие [12, 13, 15].

Таким образом, применение низкоосмолярных растворов с цинком для оральной регидратации у детей с ВГЭ характеризовалось высокой клинико-лабораторной эффективностью и хорошей переносимостью, снизило потребность в парентеральной регидратации на 55,8%, показало высокий профиль безопасности и может быть рекомендовано в стартовой терапии вирусных ОКИ у детей, госпитализированных в стационар.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общепризнанные (лихорадка, вялость) и местные (рвота и диарея) симптомы ВГЭ, а также синдром дегидратации 1–2-й степени и 2-й степени у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет купируются при проведении оральной регидратации низкоосмолярным раствором с добавлением цинка так же быстро и эффективно, как и при парентеральном введении солевых и глюкозо-солевых растворов. Применение ОРР помогает избежать возможных осложнений парентерального введения жидкости и психотравмирующей ситуации для маленького пациента. Широкое внедрение в практическое здравоохранение современных ОРР со сниженной осмолярностью будет способствовать снижению частоты госпитализации детей с ВГЭ и другими водянистыми диареями и рациональному использованию ресурсов здравоохранения. ▲

## Литература / References

- GBD 2015 Child Mortality Collaborators. Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1725–1774. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31575-6.
- Diarrhea & Pneumonia Working Group. Progress over a Decade of Zinc and ORS Scale-up: Best practices and lessons learned. (Electronic resource.) URL: [https://ccmcentral.com/wp-content/uploads/2016/03/Progress-over-a-Decade-of-Zinc-and-ORS-Scale-up\\_FINAL\\_29Feb2016.pdf](https://ccmcentral.com/wp-content/uploads/2016/03/Progress-over-a-Decade-of-Zinc-and-ORS-Scale-up_FINAL_29Feb2016.pdf) (access date 01.02.2024).
- Countdown to 2030 Collaboration. Countdown to 2030: tracking progress towards universal coverage for reproductive, maternal, newborn, and child health. *Lancet*. 2018;391(10129):1538–1548. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30104-1.
- Farthing M., Salam M.A., Lindberg G. et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):12–20. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826df662.
- Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. Сочетанные острые кишечные инфекции у детей: клинические особенности, подходы к терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;5:26–29. Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Gorelov A.V. Combined acute enteric infections in children: clinical features and therapy approaches. *RMJ. Medical Review*. 2019;5:26–29 (in Russ.).
- Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(1):132–152. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375.
- McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):e1–e48. DOI: 10.1093/cid/cix1085.
- Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Козлов К.В. Противодействие инфекциям в эпоху современных угроз. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;6:85–91. Zhdanov K.V., Zakharenko S.M., Lvov N.I., Kozlov K.V. Countering infections in the era of modern threats. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2017;6:85–91 (in Russ.).
- Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г., Павлова Л.А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей раннего возраста. *Лечение и профилактика*. 2013;4(8):54–57. Mazankova L.N., Gorbunov S.G., Pavlova L.A. Improving pathogenetic therapy of acute intestinal infections in young children. *Lecheniye i profilaktika*. 2013;4(8):54–57 (in Russ.).
- Glass R.I., Stoll B.J. Oral Rehydration Therapy for Diarrheal Diseases: A 50-Year Perspective. *JAMA*. 2018;4:320(9):865–866. DOI: 10.1001/jama.2018.10963.
- Trehan I., Grabowsky M., Schenker I. Oral Rehydration Therapy and Zinc: Looking Back and Looking Ahead. *J Trop Pediatr*. 2019;65(5):417–420. DOI: 10.1093/tropej/fmz052.
- Buccigrossi V., Lo Vecchio A., Bruzzese E. et al. Potency of Oral Rehydration Solution in Inducing Fluid Absorption is Related to Glucose Concentration. *Sci Rep*. 2020;10(1):7803. DOI: 10.1038/s41598-020-64818-3.
- Lazzerini M. Oral zinc provision in acute diarrhea. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(3):239–243. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000276.
- Lazzerini M., Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD005436. DOI: 10.1002/14651858.CD005436.pub5.
- Black R.E. Progress in the use of ORS and zinc for the treatment of childhood diarrhea. *J Glob Health*. 2019;9(1):010101. DOI: 10.7189/jogh.09.010101.
- Goh N., Pollak K. Progress over a decade of zinc and ORS scale-up: best practices and lessons learned. (Electronic resource.) URL: <https://clintonhealthaccess.org/content/uploads/2016/02/Progress-over-a-Decade-of-Zinc-and-ORS-Scale-Up.pdf>. (access date: 02.02.2024).
- Ермоленко К.Д. Значение оральной регидратации в терапии ротавирусной инфекции у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(6):55–61. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-55-60.
- Ermolenko K.D. The importance of oral rehydration in the treatment of rotavirus infection in children. *Clinical practice in pediatrics*. 2022;17(6):55–61 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-55-60.

18. Ермоленко К.Ю., Александрович Ю.С., Ермоленко К.Д. и др. Оценка тяжести состояния и прогнозирование исходов инфекционных заболеваний у детей. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2022;11(3):192–203. DOI: 10.34883/PI.2022.11.3.026.

Ermolenko K.Yu., Aleksandrovich Yu.S., Ermolenko K.D. and others. Assessing the severity of the condition and predicting the outcome of infectious diseases in children. *Clinical infectology and parasitology*. 2022;11(3):192–203 (in Russ.). DOI: 10.34883/PI.2022.11.3.026.

19. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии. Под ред. А.А. Баранова М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.

Guide to outpatient pediatrics. Ed. A.A. Baranova. M.: GEOTAR-Media; 2006 (in Russ.).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Бехтерева Мария Константиновна** — к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, литера А; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-2923-1630

**Комарова Анна Михайловна** — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, литера А; ORCID iD 0000-0001-7047-8307.

**Контактная информация:** Бехтерева Мария Константиновна, e-mail: mkbechtereva@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 18.02.2024.**

**Поступила после рецензирования 15.03.2024.**

**Принята в печать 09.04.2024.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Maria K. Bekhtereva** — C. Sc. (Med.), Senior Researcher at the Research Department of Intestinal Infections, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 9A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2923-1630.

**Anna M. Komarova** — Junior Researcher at the Research Department of Intestinal Infections, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 9A, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7047-8307.

**Contact information:** Maria K. Bekhtereva, e-mail: mkbechtereva@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 18.02.2024.**

**Revised 15.03.2024.**

**Accepted 09.04.2024.**

**Адиарин® КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДИАРЕИ**



**Адиарин®**  
(желатина таннат)

Помогает при любом виде диареи

- Создает на слизистой кишечника барьер, защищающий от вирусов, бактерий и токсинов
- Сокращает частоту стула уже в первые 12 часов приема<sup>1</sup>



**Адиарин®**  
Регидрокомплекс®

- Профилактика и устранение обезвоживания при диарее и рвоте
- Соответствует рекомендациям ВОЗ<sup>2</sup>



**Адиарин®**  
Пробио

- Помогает восстановить микрофлору кишечника
- Специальная комбинация штаммов с доказанным антидиарейным действием<sup>3</sup>
- Способствует защите микрофлоры от негативного влияния антибиотиков



jgl 000 «ЯДРАН», 119330, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 38, оф. VII  
Тел.: +7 (499) 143 33 71. email: jadran@jgl.ru, www.jgl.ru

WWW.ADIARIN.RU

Адиарин®, изделие медицинское для защиты слизистой оболочки кишечника, №РЗН 2017/5412 от 19.07.2021 г., Адиарин® Регидрокомплекс®, специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания для детей с первых дней жизни и взрослых. RU.77.99.32.004.E.001035.03.19 от 22.03.2019 г., Адиарин® Пробио, биологически активная добавка к пище, №КЗ.16.01.98.003.E.000461.06.17 от 23.06.2017 г.

1. Çağan E, Ceylan S, Mengi Ş, Çağan HH / Evaluation of Gelatin Tannate Against Symptoms of Acute Diarrhea in Pediatric Patients / Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2017;23:2029-2034.

2. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO\\_FCH\\_CAH\\_06.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69227/WHO_FCH_CAH_06.1.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

3. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al/ European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition?/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence- based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 I J. Pediatric Gastroenterol. Nutr. 2014. Vol. 59.N1. P.132-152.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Реклама

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-15

# Дефицит VII фактора свертывания крови (гипопротромбинемия): клиническое наблюдение

А.В. Дмитриев<sup>1,2</sup>, Н.В. Федина<sup>1</sup>, М.С. Юдакова<sup>3</sup>, С.Н. Дронова<sup>3</sup>, К.О. Слабачков<sup>1</sup>,  
А.Л. Заплатников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой», Рязань, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

VII фактор свертывания крови (проконвертин) является ключевым, начальным звеном в активации каскада «быстродействующего» внешнего пути коагуляционного гемостаза. Дефицит VII фактора свертывания крови — редкая коагулопатия, проявляющаяся широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного состояния до тяжелого геморрагического синдрома, нередко приводящего к летальному исходу вследствие кровотечений и кровоизлияний, в том числе в головной мозг. В статье приведена краткая эпидемиология заболевания, описаны клинические проявления, подходы к диагностике и тактике лечения. Приведено собственное клиническое наблюдение относительно поздней диагностики гипопротромбинемии, дебютировавшей в периоде новорожденности тяжелыми кровотечениями. На первом году жизни отмечался рецидивирующий геморрагический синдром, купирующийся введением раствора менадиона натрия бисульфита тригидрата. Обследование не выявило дефицита VIII и IX факторов свертывания крови. Диагноз был установлен в возрасте 3 лет, лечение проводилось препаратами рекомбинантного VII фактора «по требованию», без длительного профилактического введения, что не могло обеспечить достаточный гемостатический эффект, приводило к повторным эпизодам гемартрозов и вызвало тяжелое желудочно-кишечное кровотечение в возрасте 15 лет, потребовавшее перевода ребенка на постоянное введение рекомбинантного препарата VII фактора.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипопротромбинемия, гемофилия, дети, кровотечение, рекомбинантный препарат FVII.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Дмитриев А.В., Федина Н.В., Юдакова М.С., Дронова С.Н., Слабачков К.О., Заплатников А.Л. Дефицит VII фактора свертывания крови (гипопротромбинемия): клиническое наблюдение. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(2):184–188. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-15.

## Deficiency of factor VII (hypoproconvertinemia): case report

A.V. Dmitriev<sup>1,2</sup>, N.V. Fedina<sup>1</sup>, M.S. Yudakova<sup>3</sup>, S.N. Dronova<sup>3</sup>, K.O. Slabachkov<sup>1</sup>, A.L. Zaplatnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>N.V. Dmitrieva Regional Children's Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

## ABSTRACT

Factor VII (proconvertin) is a pivotal initial step in the activation of the extrinsic pathway of blood coagulation. Factor VII deficiency is a rare coagulopathy that can manifest in a wide range of clinical symptoms, from asymptomatic deficiency to severe hemorrhagic syndrome, which can often lead to death due to hemorrhages, including brain hemorrhages. The article provides a brief overview of the epidemiology of the disease, its clinical manifestations, diagnostic approaches, and treatment options. The authors present a case of relatively late diagnosis of hypoproconvertinemia, which manifested with severe bleeding in the neonatal period. In the first year of life, the child experienced recurrent hemorrhagic syndrome, which was managed by administering menadione sodium bisulfite trihydrate solution. Examination did not reveal deficiency of factor VIII or IX. The diagnosis was established at the age of 3 years, and the child received recombinant factor VII. However, on-demand therapy and the lack of long-term preventive administration of the drug did not provide a sufficient hemostatic effect, as evidenced by repeated episodes of hemarthrosis and severe gastrointestinal bleeding at the age of 15 years. These complications necessitated a switch to continuous administration of recombinant factor VII.

**KEYWORDS:** hypoproconvertinemia, hemophilia, children, bleeding, recombinant FVII.

**FOR CITATION:** Dmitriev A.V., Fedina N.V., Yudakova M.S., Dronova S.N., Slabachkov K.O., Zaplatnikov A.L. Deficiency of factor VII (hypoproconvertinemia): case report. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(2):184–188 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-2-15.

## ВВЕДЕНИЕ

VII фактор свертывания крови (проконвертин) является витамин-К-зависимым, синтезируется преимущественно в печени и циркулирует в плазме крови в концентрации примерно 0,5 мкг/мл (10 нмоль/л). В физиологических

условиях внешний путь свертывания крови инициируется взаимодействием между тканевым фактором, воздействующим на просвет сосудов при травме, и VIIa фактором. В комплексе эти два фактора способны активировать IX и X факторы, которые в конечном итоге индуцируют образо-

вание стабильного фибринового сгустка. Таким образом, проконвертин является ключевым, начальным звеном в активации каскада «быстродействующего» внешнего пути коагуляционного гемостаза<sup>1</sup> [1].

Дефицит VII фактора свертывания крови — редкое аутосомно-рецессивное геморрагическое заболевание с различной степенью пенетрантности, возникающее вследствие генетически обусловленного снижения активности проконвертина в плазме. Считается, что дефицит VII фактора является наиболее распространенным из редких наследственных нарушений, встречаясь с частотой 1 на 500 000 человек [2, 3].

Впервые дефицит VII фактора описан в 1951 г. у 4-летней девочки с геморрагическим синдромом, присутствующим с рождения. Этническая предрасположенность к заболеванию отмечена у жителей Ирана (93 пациента), имеющих один из самых высоких показателей дефицита проконвертина в мире наряду с самым высоким уровнем заболеваемости, связанной с недостатком XIII фактора [4–6]. Ген VII фактора (*F7*) расположен на хромосоме 13 (13q34) и состоит из 9 экзонов. На сегодняшний день описано более 220 мутаций в данном гене, большая часть которых является миссенс-мутациями [7]. Несмотря на то, что мутации гена *F7* крайне неоднородны, было зарегистрировано несколько наиболее частых, например *Ala294Val*, *11125del C* [8]. Приводятся сообщения о выявлении новых вариантов мутаций, которые могут рассматриваться как патологические, например *p.Ala65Gly* в экзоне 2 гена *F7*, *c.681+1 G>T* и *c.C1286T (p.Ala429Val)* [9, 10]. Обследование 50 неродственных китайских пациентов с дефицитом VII фактора выявило в гене *F7* в общей сложности 25 мутаций, в том числе 18 миссенс-мутаций и 5 мутаций сплайсинга [11, 12]. Изучение спектра мутаций гена *F7* методом прямого секвенирования у 54 неродственных пациентов с дефицитом VII фактора в России позволило идентифицировать 24 различные мутации, 5 из которых ранее никогда не диагностировались [13].

Общее число пациентов с дефицитом VII фактора точно не известно. Существуют отдельные публикации, отражающие частоту встречаемости гипопроконвертинемии в различных странах. Национальная база данных Турецкого общества гематологов содержит сведения о 197 пациентах с гипопроконвертинемией [14], в Китае зарегистрировано 193 пациента [15], в Ираке и Пакистане — 24 и 10 пациентов соответственно [16, 17], в Корее — 14 [18]. В России также существует регистр пациентов, регламентированный постановлением Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 (ред. от 15.02.2023), в котором утверждены правила ведения Федерального регистра лиц с различными заболеваниями, включая дефицит VII фактора. По данным ФНКи им. Д. Рогачева, в 2019–2022 гг. выявлено 39 детей с дефицитом проконвертина [19, 20].

Заболеванию подвержены как мужчины, так и женщины. Женщины с данной коагулопатией в период беременности и родов должны наблюдаться в специализированных центрах из-за высокого риска развития послеродовых кровотечений [21, 22].

## Клиническая симптоматика

Наследственный дефицит VII фактора характеризуется широким спектром клинических фенотипов, варьирующих

от бессимптомного состояния (даже у гомозиготных пациентов) до тяжелых, опасных для жизни кровотечений, включая желудочно-кишечные и кровоизлияния в головной мозг, на долю которых приходится 10–15% от всех кровотечений [1]. Тяжелый геморрагический синдром чаще возникает у пациентов с содержанием в плазме VII фактора менее 2%. Полное отсутствие активности VII фактора обычно несовместимо с жизнью, и пациенты умирают вскоре после рождения из-за сильной кровопотери. В то же время имеются данные о том, что четкой зависимости между активностью VII фактора и выраженностью геморрагического синдрома может и не наблюдаться [23]. Так, до трети пациентов с дефицитом проконвертина не имеют клинической симптоматики, и заболевание диагностируется в рамках семейных исследований или скрининговых методов. При манифестных формах гипопроконвертинемии наиболее частыми проявлениями геморрагического синдрома являются носовые кровотечения (60%), кровоточивость десен (34%), кожный геморрагический синдром (36%), меноррагии и овуляторные кровотечения у женщин (69%) [8, 22].

Для новорожденных характерны кровотечения из культи пуповины или внутричерепные кровоизлияния, после обрезания или укола в пятку в неонатальном периоде, в более старшем возрасте — при удалении зубов или травмах в виде гемартрозов [24]. Минимальные уровни VII фактора, способные защитить от кровотечения, колеблются от 8 до 20% [25, 26], при этом нередки случаи бессимптомного течения у пациентов с уровнем VII фактора ниже 1%, а при уровне выше 5% отмечались тяжелые кровоизлияния в анамнезе [23]. Учитывая отсутствие корреляции между уровнем активности VII фактора и тяжестью состояния, врачи-гематологи при выборе тактики ведения пациентов с гипопроконвертинемией рекомендуют ориентироваться в первую очередь на клинические проявления и их выраженность.

## Диагностика и лечение

Лабораторное тестирование на активность VII фактора является методом первой линии в диагностике его дефицита, включая проведение коагуляционного скрининга (увеличение протромбинового времени), определение активности факторов свертывания (изолированное снижение активности VII фактора) [27]. По степени активности фактора выделяют легкую (>10%), среднетяжелую (≤10%) и тяжелую (VII фактор не определяется) формы заболевания<sup>2</sup>.

По данным ряда авторов [25, 28], долгосрочная профилактика при дефиците VII фактора не может рассматриваться широко, в отличие от гемофилии, в связи с коротким периодом полураспада VII и VIIa факторов. Длительное введение препарата проводится в случаях повторных эпизодов тяжелых кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровоизлияний в головной мозг или пациентам с рецидивирующим гемартрозом. Согласно отечественным клиническим рекомендациям<sup>2</sup> для купирования или профилактики кровотечений при гипопроконвертинемии проводится специфическая заместительная терапия комбинационными препаратами, содержащими VII фактор, или препаратами протромбинового комплекса. Доза VII фактора при развитии кровотечения/кровоизлияния составляет 20–30 МЕ/кг массы тела пациента каждые 4–6 ч вплоть до купирования геморрагического синдрома. С профилактической целью возможно проведение заместитель-

<sup>1</sup> Патология плазменного (коагуляционного) звена гемостаза. Коагулопатии. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск: АмГМА; 2014.

<sup>2</sup> Клинические рекомендации. Редкие коагулопатии: наследственный дефицит факторов свертывания крови II, VII, X. 2023.

ной терапии VII фактором в дозе 10–30 МЕ/кг массы тела пациента 3 р/нед. Частота и длительность профилактического введения препаратов определяются частотой возникающих кровотечений/кровоизлияний в суставы и другие органы, а при значительных нарушениях качества жизни предполагается длительное (до нескольких лет) введение препаратов 3 р/нед. Так, у новорожденных с низким уровнем VII фактора возможно плановое профилактическое введение препаратов в течение года. Свежезамороженная плазма должна использоваться только в исключительных случаях, например при отсутствии препаратов VII фактора.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента с гипопроконвертинемией с ранним дебютом, находившегося на лечении в ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой».

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Г., 15 лет. Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей с токсикозом, обострением хронического пиелонефрита и фетоплацентарной недостаточностью, первых срочных родов. Этническая принадлежность — азербайджанец, наследственность не отягощена. Масса при рождении 3200 г, рост 51 см. С рождения получал искусственное вскармливание. На 4-е сутки жизни в связи с массивным носовым кровотечением поступил в отделение патологии новорожденных. В стационаре верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние, кефалогематома правой теменной кости, анемия. Отмечалось снижение уровня гемоглобина до 65 г/л, показатель сывороточного железа составил 6,3 мкмоль/л, сывороточного эритропоэтина — 1 МЕ/л, ферритина — 1000 нг/мл. В коагулограмме выявлено удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 43,2 с и протромбинового времени до 51 с, протромбиновый индекс был снижен до 15,8%. Уровни фибриногена, активность протеина С, антитромбина III в пределах референтных значений. Содержание фактора Виллебранда vWF составило 160% (норма 47,8–173,2%), уровни VIII и IX факторов в пределах нормы.

На первом году жизни у ребенка отмечались эпизоды гематомезиса, мелены, длительные кровотечения из мест забора капиллярной крови и при прорезывании зубов, носовые кровотечения, в связи с чем пациент периодически госпитализировался. При повторных исследованиях гемостаза обнаруживался стабильно низкий уровень протромбинового индекса, удлинение АЧТВ при нормальных уровнях активности VIII и IX факторов. Проводилась терапия раствором менадиона натрия бисульфита тригидрата, аминокaproновой кислотой с положительным эффектом.

В возрасте 3 лет пациенту был установлен диагноз «наследственный дефицит VII фактора (гипопроконвертинемия)». Остаточная активность VII фактора составила 3,4%. Начата терапия «по требованию» при кровотечениях/гемартрозах препаратом эптаког  $\alpha$  (активированный) — рекомбинантный фактор VIIa.

Однако в последующем режим лечения не соблюдался, в связи с чем отмечались неоднократные эпизоды гемартрозов (голеностопных, коленных, правого локтевого) без связи с травмой. В большинстве случаев за медицинской помощью родители не обращались, лечили самостоятельно мазями и бинтованием. К возрасту 8 лет у пациента сформировались отчетливые контрактуры коленных и го-



**Рисунок.** Пациент Г., 11 лет: гемартроз (А) и контрактура (В) правого локтевого сустава

**Fig.** Hemarthrosis (A) and contracture (B) of the right elbow joint in a 11-year-old child

леностопных суставов. На фоне повторных гемартрозов, рецидивирующих носовых кровотечений в анализах крови постоянно отмечалась сидеропения со снижением сывороточного железа до 5–8 мкмоль/л, ферритина до 17–21 мкг/л, гемоглобина до 76–88 г/л. В коагулограмме, при нормальных показателях фибриногена и АЧТВ, оставался стабильно низкий протромбиновый индекс и высокий показатель международного нормализованного отношения.

В возрасте 11 лет у пациента развился самопроизвольный гемартроз правого локтевого сустава, потребовавший госпитализации (см. рисунок). Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография выявили схожие деструктивные изменения суставных поверхностей, явления синовита, в правом локтевом суставе скопление неомогенной жидкости с мелкодисперсными включениями.

Терапия препаратом эптаког  $\alpha$  активированным рекомбинантным в течение 3 нед. позволила купировать клинические проявления, однако через 10 дней после окончания лечения вновь возникла клиника гемартроза правого локтевого сустава. По рекомендации специалистов ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева был проведен 5-дневный курс концентратом плазменного VII фактора в дозе 50 МЕ/кг с последующим переходом на терапию в режиме «по требованию».



Приверженность проводимому лечению у пациента оставалась недостаточной, препарат вводился нерегулярно, и в возрасте 12 лет подросток вновь был госпитализирован с явлениями гемартроза правого локтевого сустава, потребовавшего длительной гемостатической терапии препаратом эптаког  $\alpha$  активированный рекомбинантный в течение 29 дней с положительной динамикой. Было рекомендовано продолжение терапии «по требованию».

Очередное значимое ухудшение состояния возникло в возрасте 15 лет, когда у пациента появились и в течение месяца сохранялись боли в эпигастральной области, нарастающая слабость, снизилась переносимость физических нагрузок. Последние 10 дней до госпитализации отмечался ежедневный стул черного цвета, и с подозрением на желудочно-кишечное кровотечение подросток был доставлен в экстренном порядке в стационар.

При поступлении состояние ребенка расценено как средней тяжести: в сознании, бледный, АД 120/60 мм рт. ст., сатурация 96%, ЧСС 100 в 1 мин, ЧДД 20 в 1 мин. В общем анализе крови: эритроциты  $3,83 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 58 г/л, гематокрит 18,8%, сывороточное железо 1,76 ммоль/л, ферритин 20,6 мкг/мл, анализ кала на скрытую кровь положительный. При проведении фиброгастродуоденоскопии обнаружена рубцующая язва двенадцатиперстной кишки — место предположительного состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. В связи с тяжелой постгеморрагической анемией пациенту дважды проводилась гемотрансфузия эритроцитарной массы с последующим назначением внутривенной инфузии железа III сахарозного комплекса. В динамике уровень гемоглобина повысился до 88 г/л, гематокрит — до 27%. Гемостатическая терапия назначена в постоянном режиме препаратом эптаког  $\alpha$  активированный рекомбинантный в дозе 4,8 мг 3 р/нед. внутривенно струйно, что позволило купировать острый геморрагический процесс. Дальнейшая длительность приема препарата будет определяться степенью выраженности геморрагического синдрома.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Гипопротромбинемия — редкая форма коагулопатии, проявляющаяся схожей с гемофилией клиникой. Своевременная диагностика, уровень VII фактора, адекватность терапии рекомбинантными препаратами определяют течение и прогноз заболевания. У данного пациента с гипопротромбинемией диагноз был установлен достаточно поздно, в возрасте 3 лет. В периоде новорожденности ребенок перенес массивный геморрагический синдром с кровоизлиянием в головной мозг, кефалогематому. В последующем отмечались спонтанные кровотечения и гемартрозы. Низкая комплаентность, гемостатическая терапия в режиме «по требованию» не позволили достигнуть адекватного гемостаза, в связи с чем у пациента достаточно рано сформировались артропатии и контрактуры нескольких суставов.

Большое значение имеет выбор терапии при интеркуррентных заболеваниях, особенно у пациентов подросткового возраста, с частыми язвенно-воспалительными изменениями ЖКТ. Отсутствие постоянной адекватной гемостатической терапии, несомненно, было весомым фактором развития тяжелого желудочно-кишечного кровотечения на фоне язвенной болезни, что потребовало перевода на длительную заместительную терапию рекомбинантным VII фактором свертывания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что дефицит VII фактора свертывания крови встречается редко, серьезность прогноза геморрагического синдрома у детей, особенно в раннем возрасте, определяет важность максимально быстрой верификации причин данного патологического состояния. Особо следует подчеркнуть, что гипопротромбинемия, как и другие коагулопатии, при отсутствии корректной гемостатической терапии может привести к ранней инвалидизации вследствие формирования артропатий и контрактур, а также к развитию тяжелого жизнеугрожающего кровотечения.

Приведенное нами клиническое наблюдение подтверждает необходимость своевременного назначения адекватного лечения. Без должного соблюдения врачебных назначений болезнь прогрессирует вплоть до тяжелых желудочно-кишечных кровотечений и инвалидизации.

## Литература / References

- Napolitano M., Siragusa S., Mariani G. Factor VII Deficiency: Clinical Phenotype, Genotype and Therapy. *J Clin Med*. 2017;6(4):38. DOI: 10.3390/jcm6040038.
- Batsuli G., Kouides P. Rare Coagulation Factor Deficiencies (Factors VII, X, V, and II). *Hematol Oncol Clinics North Am*. 2021;35(6):1181–1196. DOI: 10.1016/j.hoc.2021.07.010.
- Robinson K.S. An overview of inherited factor VII deficiency. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(5):569–571. DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.006.
- Dorgalaleh A., Tabibian S., Hosseini S. et al. Guidelines for laboratory diagnosis of factor XIII deficiency. *Blood coagul fibrinolysis*. 2016;27(4):361–364. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000459.
- Shahbazi S., Mahdian R. Factor VII Gene Defects: Review of Functional Studies and Their Clinical Implications. *Iran Biomed J*. 2019;23(3):165–174. DOI: 10.29252/23.3.165.
- Ersin T., Yilmaz A., Karapinar T. et al. Evaluation of Bleeding Phenotype of Inherited Factor VII Deficiency in Children With a Bleeding Assessment Tool and Global Assays. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):e527–e530. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001564.
- Giंसилы-Blaizot M., Rallapalli P.M., Perkins S.J. et al. The EAHAD blood coagulation factor VII variant database. *Hum Mutat*. 2020;41(7):1209–1219. DOI: 10.1002/humu.24025.
- Mariani G., Herrmann F.H., Dolce A. et al. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):481–487. DOI: 10.1160/TH04-10-0650.
- Gallardo C.A., Wong L.J.L., Sum C.L.L. et al. Compound Heterozygous Factor VII Deficiency c.1025G>A p.(Arg342Gln) With Novel Missense Variant c.194C>G p.(Ala65Gly). *J Hematol*. 2022;11(1):29–33. DOI: 10.14740/jh943.
- Tang H., Luan X., Li J. et al. Novel heterozygous F7 gene mutation (c. C1286T) associated with congenital factor VII deficiency: A case report and literature review. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):e24349. DOI: 10.1002/jcla.24349.
- Lou C., Jiang J., Chen W. et al. Structural and functional characterization of novel F7 mutations identified in Chinese factor VII-deficient patients. *Br J Haematol*. 2023;202(3):623–635. DOI: 10.1111/bjh.18768.
- Liang K., Nikuze L., Zhang F. et al. Identification of two novel mutations in three children with congenital factor VII deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021;32(5):340–343. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001022.
- Pshenichnikova O., Selivanova D., Shchemeleva E. et al. Molecular Genetic Analysis of Russian Patients with Coagulation Factor FVII Deficiency. *Genes (Basel)*. 2023;14(9):1767. DOI: 10.3390/genes14091767.
- Akdeniz A., Ünüvar A., Ar M.C. et al. Results of multicenter registry for patients with inherited factor VII deficiency in Turkey. *Scand J Clin Lab Invest*. 2022;82(1):28–36. DOI: 10.1080/00365513.2021.2013524.
- Qu C., Liu W., Chen L. et al. Factor VII deficiency in China: Phenotype, genotype and current status of management. *Br J Haematol*. 2023;200(3):344–352. DOI: 10.1111/bjh.18514.
- Khudhair A.A., Salih A.A., Kadhum A.J. Congenital factor VII deficiency in Iraqi children (Single Centre Experience). *Pak J Med Sci*. 2020;36(2):177–181. DOI: 10.12669/pjms.36.2.666.

17. Borhany M., Boijout H., Pellequer J.L. et al. Genotype and phenotype relationships in 10 Pakistani unrelated patients with inherited factor VII deficiency. *Haemophilia*. 2013;19(6):893–897. DOI: 10.1111/hae.12186.
18. Kwon M.J., Yoo K.Y., Lee K.O. et al. Recurrent mutations and genotype-phenotype correlations in hereditary factor VII deficiency in Korea. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(2):102–105. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328343641a.
19. Флоринский Д.Б. Структура и клинично-лабораторная характеристика редких коагулопатий у детей. М.; 2023.
- Florinsky D.B. Structure and clinical and laboratory characteristics of rare coagulopathies in children. М.; 2023 (in Russ.).
20. Флоринский Д.Б., Жарков П.А. Редкие коагулопатии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(3):54–63. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
- Florinsky D.B., Zharkov P.A. Rare coagulopathies. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(3):54–63 (in Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-54-63.
21. Lee E.J., Burey L., Abramovitz S., Desancho M.T. Management of pregnancy in women with factor VII deficiency: A case series. *Haemophilia*. 2020;26(4):652–656. DOI: 10.1111/hae.14086.
22. Abdul-Kadir R., Gomez K. Reproductive health and hemostatic issues in women and girls with congenital factor VII deficiency: A systematic review. *J Thromb Haemost*. 2022;20(12):2758–2772. DOI: 10.1111/jth.15872.
23. Mariani G., Bernardi F. Factor VII Deficiency. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(4):400–406. DOI: 10.1055/s-0029-1225762.
24. Acharya S.S. Rare bleeding disorders in children: identification and primary care management. *Pediatrics*. 2013;132(5):882–892. DOI: 10.1542/peds.2012-3662.
25. Giansily-Blaizot M., Verdier R., Biron-Adréani C. et al. Analysis of biological phenotypes from 42 patients with inherited factor VII deficiency: can biological tests predict the bleeding risk? *Haematologica*. 2004;89(6):704–709.
26. Siboni S.M., Biguzzi E., Mistretta C. et al. Long-term prophylaxis in severe factor VII deficiency. *Haemophilia*. 2015;21(6):812–819. DOI: 10.1111/hae.12702.
27. Sevenet P.O., Kaczor D.A., Depasse F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):703–710. DOI: 10.1177/1076029616670257.
28. Napolitano M., Giansily-Blaizot M., Dolce A. et al. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency: indications, efficacy and safety. Results from the Seven Treatment Evaluation Registry (STER). *Haematologica*. 2013;98(4):538–544. DOI: 10.3324/haematol.2012.074039.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Дмитриев Андрей Владимирович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390023, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; профессор кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

**Федина Наталья Васильевна** — к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390023, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0001-6307-7249.

**Юдакова Марина Сергеевна** — врач-гематолог отделения химиотерапии онкологических и гематологических больных ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой»; 390023, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 1 «з»; ORCID iD 0009-0009-7040-2690.

**Дронова Светлана Николаевна** — врач-онколог отделения химиотерапии онкологических и гематологических больных ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой»; 390023, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 1 «з»; ORCID iD 0009-0008-0007-7426.

**Слабачков Кирилл Олегович** — студент лечебного факультета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390023, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0003-4638-9560.

**Заплатников Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

**Контактная информация:** Федина Наталья Васильевна, e-mail: k2ataka@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.03.2024.**

**Поступила после рецензирования 03.04.2024.**

**Принята в печать 26.04.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Andrey V. Dmitriev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Children Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; professor of the Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

**Natalya V. Fedina** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Children Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6307-7249.

**Marina S. Yudakova** — hematologist of the Department of Chemotherapy of Cancer and Hematologic Patients, N.V. Dmitrieva Regional Children's Clinical Hospital; 1Z, Internatsional'naya str., Ryazan, 390039, Russian Federation; ORCID iD 0009-0009-7040-2690.

**Svetlana N. Dronova** — hematologist of the Department of Chemotherapy of Cancer and Hematologic Patients, N.V. Dmitrieva Regional Children's Clinical Hospital; 1Z, Internatsional'naya str., Ryazan, 390039, Russian Federation; ORCID iD 0009-0008-0007-7426.

**Kirill O. Slabachkov** — student of the Medical Faculty, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4638-9560.

**Andrey L. Zaplatnikov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-chancellor for Instructional Work, Head of the Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, professor of the Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

**Contact information:** Natalya V. Fedina, e-mail: k2ataka@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 11.03.2024.**

**Revised 03.04.2024.**

**Accepted 26.04.2024.**

Поддержка репродуктивной системы  
у женщин с метаболическим  
синдромом и СПКЯ



## СИНЕРГИЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

### Комплекс мио-инозита и D-хиро-инозита в оптимальном соотношении 40:1:



способствует нормализации  
менструального цикла,<sup>1</sup>



восстанавливает овуляцию,<sup>2</sup>



улучшает чувствительность к инсулину,<sup>3</sup>



нормализует гормональный баланс  
и устраняет проявления гиперандрогении.<sup>4</sup>

### Альфа-липовая кислота:



синергично действует  
с инозитолами,<sup>5</sup>



обеспечивает правильное развитие  
фолликулов,<sup>5</sup>



улучшает метаболизм глюкозы.<sup>6</sup>

### Фолиевая кислота<sup>7</sup> + витамин D<sub>3</sub><sup>8</sup> + марганец<sup>9</sup>:



улучшают общий  
метаболический профиль.



8 800 200 86 86  
бесплатная горячая линия  
[www.plan-baby.ru](http://www.plan-baby.ru)

 **АКВИОН**

СГР № RU.77.99.11.003.R.001402.06.20 от 02.06.2020 г. Реклама.

<sup>1</sup>Artini P. G., Di Bernardino O. M., Papini F. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr;29(4):375–379.

<sup>2</sup>Fruzzetti F., Capozzi A., Canu A., Lello S. Treatment With D-Chiro-Inositol and Alpha Lipoic Acid in the Management of Polycystic Ovary Syndrome *Gynecol Endocrinol*. 2014 Jun;30(6):438–443.

<sup>3</sup>Genazzani A. D., Santagni S., Rattighieri E. et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar;30(3):205–208.

<sup>4</sup>Pizzo A., Legnani A. S., Barbato L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar;30(3):205–208.

<sup>5</sup>Cianci A., Panella M., Fichera M. et al. D-chiro-inositol and alpha lipoic acid treatment of metabolic and menses disorders in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:483–486.

<sup>6</sup>Capasso L., Esposito E., Maurea N. et al. Combination of inositol and alpha lipoic acid in metabolic syndrome-affected women: a randomized placebo-controlled trial. *Trials* 2013;14:273.

<sup>7</sup>Asemi Z., Karamali M., Esmailzadeh A. Metabolic response to folate supplementation in overweight women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Jul;58(7):1465–1473.

<sup>8</sup>Kotsa K., Yavropoulou M. P., Anastasiou O., Yovos J. G. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92: 1053–1058.

<sup>9</sup>Gunkov S., Tatarchuk T., Zhminko P., Regeda S. Effect of manganese and nickel on prolactin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Georgian Med News*. 2019 Apr;(289):21–25.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!