



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU  
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED  
JOURNAL OF RESEARCH  
AND CLINICAL MEDICINE

**VOL. 22, No. 5 (2023)**

**YURENEVA, S.V.**

For an interview with  
Deputy Director for Science  
at the Institute of Gynaecological  
Oncology and Breast Care  
of Academician V.I. Kulakov  
National Medical Scientific Centre  
for Obstetrics, Gynaecology  
and Perinatal Medicine  
seepages 4–6

## Юренева Светлана Владимировна

Интервью с заместителем  
директора по научной работе  
Института онкогинекологии  
и маммологии НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова  
читайте на с. 4–6

# Доктор.Ру

## ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 5 (2023)

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру»

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:  
2-летний 2021 — 0,669

Редактор выпуска «Доктор.Ру»

Том 22, № 5 (2023)

Баранов И.И., д. м. н., профессор

Научные редакторы

Артымук Н.В., д. м. н., профессор

Балан В.Е., д. м. н., профессор

Бибнева Т.Н., к. м. н.

Блох М.Е., к. м. н.

Винокурова Е.А., д. м. н., профессор

Воеводина И.В., д. м. н., профессор

Гарданова Ж.Р., д. м. н., профессор

Городнова Т.В., к. м. н.

Дикке Г.Б., д. м. н., доцент

Дубровина С.О., д. м. н., профессор

Косовцова Н.В., д. м. н.

Костюков К.В., к. м. н.

Межевитинова Е.А., д. м. н.

Пестрикова Т.Ю., д. м. н., профессор

Прилепская В.Н., д. м. н., профессор

Чернова Н.И., д. м. н.

Медицинский советник

Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор по развитию

Антониади Е.Г., eg.antoniadi@journaldoctor.ru

Шеф-редактор

Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Выпускающий редактор

Козьякина А.В., a.kozyakina@journaldoctor.ru

Литературные редакторы

Гальчиц О.П., Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Дизайнер-верстальщик

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий, а также при цитировании материалов журнала ссылка обязательна

Контакты редакции

107589, г. Москва, ул. Красноярская, д. 17,

пом. XXII, ком.1, оф.62.

Тел.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: 000 «Центр содействия образованию врачей и фармацевтов»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г., перерегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия (ПИ № ФС77-84069 от 21 октября 2022 г.)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU

Подписной индекс журнала в Объединенном каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:

на полугодие — 18413; на год — 80366.

Цена свободная

Дата выхода в свет: 07.09.2023

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603000, г. Нижний Новгород,

ул. Максима Горького, д. 43.

Периодичность: 8 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 39 000 адр.

# Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 22, № 5 (2023)

## СОДЕРЖАНИЕ

### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Профессор Юренева С.В.:** Нейроэндокринология — это не далекое будущее, а реальное настоящее

### АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 7–13 **Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19**  
Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е., Алиева Ф.Н., Мэлек М.И.
- 14–19 **Частота встречаемости, основные факторы риска и эффективность лечения пациенток с послеродовыми кровотечениями**  
Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Апресян С.В., Артымук Д.А., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Хлуденцова А.А.
- 20–25 **Состояние здоровья новорожденных у матерей с манифестацией SARS-CoV-2 инфекции в разные сроки беременности**  
Якубина А.А., Аксёнов А.Н., Бочарова И.И., Коссова А.А., Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В.
- 26–33 **Новый взгляд на тактику ведения пациенток с обструктивными уropатиями плода**  
Косовцова Н.В., Куклин Е.С., Фёдорова Н.А.

### НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

- 34–39 **Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы**  
Зефирова Т.П., Мухаметова Р.Р.

### ГИНЕКОЛОГИЯ

- 40–48 **Менопаузальный переход — фокус на раннее и эффективное снижение кардиометаболических рисков**  
Юренева С.В., Орлова Я.А.
- 49–53 **Преждевременная недостаточность яичников: последствия для здоровья и стратегии заместительной гормональной терапии**  
Аверкова В.Г., Донников А.Е.
- 54–61 **Возможности медикаментозной коррекции климатерического синдрома у больных онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы**  
Шабалова О.В., Юренева С.В., Гарданова Ж.Р., Ермакова Е.И., Хохлова С.В.
- 62–68 **Потенциал транс-ресвератрола в коррекции менопаузальных расстройств и возраст-ассоциированных заболеваний**  
Козлов П.В.
- 69–74 **Менопаузальная гормональная терапия и течение COVID-19**  
Аверьянова М.В., Якушевская О.В., Юренева С.В.
- 75–80 **Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки**  
Артёмова О.И.
- 81–88 **Цитоморфологическая диагностика инфекционных заболеваний женской половой сферы с позиции персонализированной медицины**  
Дубровина С.О., Воронова О.В., Акименко М.А., Богунцова Д.Ю., Логинова Э.И.
- 89–94 **Ведение пациенток с генитальным эндометриозом: новые стратегии**  
Ермолова Н.В., Петров Ю.А., Левкович М.А., Савченко А.В., Слесарева К.В.
- 95–100 **Локальная гормональная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома**  
Юренева С.В., Кнорринг Г.Ю.
- 101–104 **Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: курс на рациональную противомикробную и противопаразитарную терапию**  
Аполихина И.А., Маковская Д.С.

# Doctor.Ru

## GYNECOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 22, No. 5 (2023)

## CONTENTS

### INTERVIEW

- 4–6 **Professor S.V. Yureneva:** “Neuroendocrinology is not the far future, but the real present”

### OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 7–13 **Features of the Fetoplacental Complex and Perinatal Outcomes in Pregnant Women Who Suffered COVID-19**  
I.V. Ignatko, A.D. Megrabyan, T.E. Kuzmina, F.N. Alieva, M.I. Melek
- 14–19 **Frequency of Occurrence, Main Risk Factors and Effectiveness of Treatment of Patients with Postpartum Hemorrhage**  
N.V. Artymuk, T.Yu. Marochko, S.V. Apresyan, D.A. Artymuk, N.M. Shibelgut, N.A. Batina, A.A. Khludentsova
- 20–25 **The Health Status of Newborns in Mothers with the Manifestation of SARS-CoV-2 Infection at Different Gestation Period**  
A.A. Yakubina, A.N. Aksenov, I.I. Bocharova, A.A. Kossova, E.B. Efimkova, E.V. Dulaeva
- 26–33 **A New Look at the Tactics of Managing Patients with Obstructive Uropathies in Fetus**  
N.V. Kosovtsova, E.S. Kuklin, N.A. Fedorova

### CROSS-DISCIPLINARY APPROACH

- 34–39 **What is the Danger of Psychological Stress for Pregnant Women and How to Reduce its Impact on the Course of Pregnancy and Perinatal Outcomes**  
T.P. Zefirova, R.R. Mukhametova

### GYNECOLOGY

- 40–48 **Menopausal Transition — Time for Early and Effective Targeting of Cardiometabolic Risks**  
S.V. Yureneva, Ya.A. Orlova
- 49–53 **Premature Ovarian Insufficiency: Long-Term Health Consequences and Hormone Replacement Therapy Strategies**  
V.G. Averkova, A.E. Donnikov
- 54–61 **Possibilities of Drug Correction of Menopausal Syndrome in Reproductive Cancer Patients**  
O.V. Shabalova, S.V. Yureneva, Zh.R. Gardanova, E.I. Ermakova, S.V. Khokhlova
- 62–68 **Potential of Trans-Resveratrol in the Prevention of Menopausal Disorders and Age-Associated Morbidity**  
P.V. Kozlov
- 69–74 **Menopausal Hormone Therapy and the Course of COVID-19**  
M.V. Averyanova, O.V. Yakushevskaya, S.V. Yureneva
- 75–80 **Factors in the Formation of Neoplastic Processes in the Cervix**  
O.I. Artemova
- 81–88 **Cytomorphological Diagnostics of Infectious Diseases of the Female Genital Sphere from the Perspective of Personalized Medicine**  
S.O. Dubrovina, O.V. Voronova, M.A. Akimenko, D.Yu. Bogunova, E.I. Loginova
- 89–94 **Management of Patients with Genital Endometriosis: New Strategies**  
N.V. Ermolova, Yu.A. Petrov, M.A. Levkovich, A.V. Savchenko, K.V. Slesareva
- 95–100 **Local Hormonal Therapy for Genitourinary Menopausal Syndrome**  
S.V. Yureneva, G.Yu. Knorring
- 101–104 **Infectious and Inflammatory Diseases of the Female Genital Organs: a Course Towards Rational Antimicrobial and Antiprotozoal Therapy**  
I.A. Apolikhina, D.S. Makovskaya

A Peer-Reviewed Journal of Research  
and Clinical Medicine  
Doctor.Ru

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included  
in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science  
Citation Index

2-year impact factor (2021): 0.669

#### Issue Editor

Doctor.Ru Vol. 22, No. 5 (2023):

Baranov, I.I., Professor, Doctor of Medical Sciences

#### Science Editors:

Artymuk, N.V., Professor, Doctor of Medical Sciences  
Balan, V.E., Professor, Doctor of Medical Sciences  
Bebneva, T.N., Candidate of Medical Science  
Bloch, M.E., Candidate of Medical Science  
Vinokurova, E.A., Professor, Doctor of Medical Sciences  
Voevodina, I.V., Professor, Doctor of Medical Sciences  
Gardanova, Zh.R., Professor, Doctor of Medical Sciences  
Gorodnova, T.V., Candidate of Medical Sciences  
Dikke, G.B., Associate Professor, Doctor of Medical Science  
Dubrovina, S.O., Professor, Doctor of Medical Science  
Kosovtsova, N.V., Doctor of Medical Sciences  
Kostyukov, K.V., Candidate of Medical Sciences  
Mezhevitinova, E.A., Doctor of Medical Sciences  
Pestrikova, T.Yu., Professor, Doctor of Medical Science  
Prilepskaya, V.N., Professor, Doctor of Medical Science  
Chernova, N.I., Doctor of Medical Sciences

#### Medical Counselor

Elisova, O.V., Candidate of Medical Sciences,  
proekt@journaldoctor.ru

#### Editor-in-chief

Doctor.Ru

Krasnov, V.N., Professor, Doctor of Medical Sciences

#### Director of development

Antoniadi, E.G., eg.antonadi@journaldoctor.ru

#### Managing Editor

Sergeeva, E.B., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

#### Publishing Editor

Kozyavkina, A.V., a.kozyavkina@journaldoctor.ru

#### Literary Editors

Gagalchiiy, O.P., Kurtik, E.G.

For advertising inquiries please contact us at:  
sales@journaldoctor.ru

#### Design and layout

Beleseva, E.A., e.beleseva@journaldoctor.ru

#### Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

#### Journal Central Office:

off 62, r. 1, bld XXII, 17 st. Krasnoyarskaya, Moscow,  
Russian Federation 107589

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: Center for the Educational Advancement  
of Physicians and Pharmacists, LLC

Doctor.Ru was registered in August 2002 and  
re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media,  
Communications, and Protection of Cultural Heritage  
(PI FS77-84069 issued October 21, 2022)

The Editorial Board is not in any way responsible  
for the content of promotional materials.  
The statements and opinions expressed in this journal  
do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about  
themselves and factual accuracy of their quotations  
and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru  
and at the eLIBRARY.RU

Subscription index of the journal in the United

Catalogue “The Russian Press”:

18413 (6-month subscription); 80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 07.09.2023

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 43 Maxim Gorky St., Nizhny Novgorod 603000

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 39,000 emails



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия  
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия  
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия  
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Бордин Д.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Бохан Н.А., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Томск, Россия  
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия  
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь  
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия  
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия  
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США  
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия  
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия  
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия  
Малыavin А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция  
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия  
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Невчин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения  
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
O'Morain Colm, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия  
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия  
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия  
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Расулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия  
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Сутурин Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия  
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония  
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия  
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия  
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия  
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия  
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия  
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия  
Щербakov П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Щербakov М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия  
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

## EDITORIAL COUNCIL

### EDITOR-IN-CHIEF DOCTOR.RU

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia  
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia  
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia  
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia  
Avdeev, S.N., Academician at the RAS\*, MD, Moscow, Russia  
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia  
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia  
Bokeriya, O.L., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
Bokhan, N.A., Academician at the RAS, MD, Tomsk, Russia  
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia  
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia  
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia  
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia  
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Evsenev, R.A., MD, Minsk, Belarus  
Fatkulkin, I.F., MD, Kazan, Russia  
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany  
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia  
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia  
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia  
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia  
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia  
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia  
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA  
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia  
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia  
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia  
Konduyrina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia  
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia  
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia  
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia  
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia  
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia  
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany  
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia  
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France  
Misknikova, I.V., MD, Moscow, Russia  
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia  
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia  
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia  
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland  
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia  
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia  
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia  
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
Podchernyayeva, N.S., MD, Moscow, Russia  
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia  
Protseiko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia  
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia  
Revykina, V.A., MD, Moscow, Russia  
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia  
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia  
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia  
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia  
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia  
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia  
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia  
Sizyagina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia  
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia  
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia  
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia  
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia  
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia  
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia  
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan  
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia  
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia  
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia  
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia  
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia  
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia  
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

\*RAS — The Russian Academy of Sciences

## Нейроэндокринология — это не далекое будущее, а реальное настоящее



**Юренина Светлана Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Автор и соавтор около 250 научных работ, 7 глав в руководствах, 3 патентов на изобретение. Член рабочей группы по разработке и пересмотру 8 клинических рекомендаций в области гинекологии и остеопороза. Под руководством Юрениной С.В. защищены 1 докторская и 9 кандидатских диссертаций.

Вице-президент Межрегиональной общественной организации «Ассоциация гинекологов-эндокринологов», член президиума Российской ассоциации по остеопорозу, научный руководитель ежегодных всероссийских и межрегиональных конференций РОАГ «Женское здоровье и ожирение».

**“Neuroendocrinology is not the far future, but the real present”**

An interview with Svetlana Vladimirovna Yureneva, Dr. Med. Sci., Deputy Director for Science at the Institute of Gynaecological Oncology and Breast Care, Professor at the Chair of Obstetrics and Gynaecology of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Institution Academician V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia.

Svetlana Vladimirovna told us about her path in the profession: why she decided to become an obstetrician-gynaecologist and what motivated her to deepen her knowledge in gynaecological endocrinology and gynaecological oncology.

During the interview, we talked about the characteristics of hormonal correction in patients with premature ovarian insufficiency, hormonal profile normalisation and obesity, possibilities of preserving woman's health during menopause, perspective use of the methods to prevent reproductive system cancer. Professor S.V. Yureneva made projections on the near future of gynaecological endocrinology and gave advice to her colleagues on how to preserve their health despite an intense work schedule.

— **Уважаемая Светлана Владимировна, с чего начался Ваш путь в медицине, почему Вы решили стать акушером-гинекологом?**

— Решение стать врачом, на первый взгляд, спонтанное, было отнюдь не случайным. Когда я училась в школе, планировала стать переводчиком, но в один прекрасный момент поняла,

что мое призвание — лечить людей. Мне с детства хотелось заниматься тем, что полезно и нужно людям. Уверена, что такова профессия акушера-гинеколога. Удовлетворение от того, что ты делаешь, важно для любого работающего человека, а для врача особенно. Рождение новой жизни — это всегда чудо. Для меня важен результат и имеет

большое значение, чем закончится история с пациенткой.

— **Что побудило Вас углубить знания в гинекологической эндокринологии и онкогинекологии?**

— До того как я начала заниматься онкогинекологией, я более 25 лет специализировалась в гинекологической

эндокринологии. Эти два направления являются взаимодополняющими. Онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы становится все больше. Прогноз для жизни в большинстве случаев благоприятный. Женщины после успешного лечения онкологического заболевания часто имеют низкое качество жизни и коморбидные заболевания, возникающие вследствие химиотерапии, эндокринной терапии, облучения. И тогда встает вопрос о поддержании их здоровья. Для этого требуется совместная работа онкологов, психологов и психиатров, реабилитологов, акушеров-гинекологов, кардиологов и других специалистов. Поэтому я решила расширить свои компетенции в онкогинекологии.

Сегодня у нас есть возможность эффективной коррекции менопаузальных симптомов, а также профилактики и лечения генитоуринарного менопаузального синдрома, остеопороза у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы, возникающих вследствие ятрогенного воздействия на функцию яичников. Вопрос о возможности применения гормональной или негормональной терапии с учетом характеристик опухоли, стадии заболевания и прогноза для жизни пациентки решается на междисциплинарном консилиуме. В нашем Центре есть все возможности для этого.

*«Оценка риска рака молочной железы (РМЖ) сегодня находится в зоне ответственности акушера-гинеколога»*

**— Растут частота и темпы распространения онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Каковы возможности и перспективы использования методов их профилактики?**

— Важно использовать все возможности. Необходимо рассказать пациентке о необходимости соблюдения здорового образа жизни: отказе от курения, ограничении алкоголя, правильном питании, поддержке регулярной физической активности и оптимальной массы тела.

Оценка риска рака молочной железы (РМЖ) сегодня находится в зоне ответственности акушера-гинеколога. Важно изучить семейный онкологический анамнез. Необходим маммографи-

ческий скрининг с обязательной оценкой по BI-RADS и рентгенологической плотности молочных желез по ACR (A-D). Например, плотность D отнесена к факторам высокого риска РМЖ, поскольку она ассоциирована с повышением риска в 4–6 раз. В общей популяции женщин рентгенологический скрининг рака молочной железы (маммографию) проводят в возрасте от 40 до 75 лет, а в группах высокого риска — с 35 лет.

Программа профилактики рака шейки матки (РШМ) включает вакцинацию от вируса папилломы человека (ВПЧ), оптимальный возраст девочек для ее проведения — 12–13 лет, до начала половой жизни. В скрининговые программы РШМ включено ко-тестирование: определение ВПЧ методом ПЦР и цитологическое исследование мазка из шейки матки у женщин в возрасте от 25 до 65 лет. Пациентки с ожирением, синдромом поликистозных яичников, с отягощенным семейным анамнезом рака эндометрия (РЭ) и кишечника относятся к группам риска РЭ. Тщательный сбор анамнеза, обоснованный объем обследования позволяют существенно снизить вероятность развития данного заболевания.

**— Как за последнее десятилетие изменилась структура нарушений функций женской репродуктивной системы?**

— Число женщин, способных к деторождению, ежегодно снижается на 0,6% в год, разрыв между началом половой жизни и рождением первого ребенка увеличивается. В 2022 году средний возраст первородящих составил 26,7 лет. С его увеличением растет число коморбидных заболеваний и нарушений, начиная от расстройств пищевого поведения и заканчивая проблемами женского психического здоровья, что негативно влияет на наступление и течение беременности и на здоровье рожденных детей. Надо учитывать влияние ряда других факторов риска: стрессовых ситуаций, курения, низкого индекса массы тела. Все это ведет к нарушениям стабильной работы женского организма, функций репродуктивной системы — от ановуляции до функциональной гипоталамической аменореи.

За последнее десятилетие с 1 до 4% выросла частота преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) в популяции, прежде всего за счет ятрогенных форм в результате оперативных вмешательств на яичниках, а также аутоиммунных и инфекционных поражений. ПНЯ у пациенток с онкологическими заболеваниями может развиваться вследствие повреж-

дающего воздействия лучевой, химиотерапии на овариальный резерв яичников. ПНЯ у молодых женщин ассоциирована не только с необратимой утратой репродуктивной функции, но и с более ранним и тяжелым течением менопаузальных симптомов, генитоуринарного менопаузального синдрома и сексуальной дисфункции, развитием остеопороза, кардиометаболических заболеваний в возрасте до 60 лет, что не только существенно снижает качество жизни, но и повышает смертность.

**— На что нужно обратить внимание при назначении заместительной гормональной терапии? Каковы особенности гормональной коррекции у пациенток с ПНЯ?**

— Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) назначается строго по показаниям. Это вазомоторные симптомы, профилактика остеопороза, генитоуринарный менопаузальный синдром и сексуальная дисфункция, ПНЯ и хирургическая менопауза (билатеральная овариоэктомия). Подход к каждой женщине исключительно индивидуальный. Следует собрать ее семейный, личный, акушерский анамнез, выявить факторы риска РМЖ, венозных тромбозомболических осложнений, остеопороза, оценить возможные риски и противопоказания. Необходимы исследование молочных желез (УЗИ или маммография), УЗИ органов малого таза, клинический и биохимический анализы крови, при наличии факторов риска назначают остеоденситометрию поясничного отдела позвоночника или шейки бедра. Важно провести дифференциальную диагностику, поскольку ряд эндокринных и соматических заболеваний могут иметь сходную клиническую картину.

Что же касается преждевременной недостаточности яичников и ЗГТ, то чем раньше поставлен диагноз, тем быстрее можно начать замещение стероидных гормонов яичников и защитить женщину от серьезных последствий заболевания. Дозировки гормональных препаратов для молодых пациенток должны быть выше назначаемых женщинам старше 50 лет, поскольку цель такой терапии состоит прежде всего в облегчении вазомоторных и генитоуринарных симптомов, нормализации сексуальной функции. Кроме того, ЗГТ может рассматриваться как средство профилактики остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний при отсутствии противопоказаний.

**— Какую роль играет ожирение в нарушении функций женской**



**репродуктивной системы, развитии онкологических заболеваний? Как нормализовать гормональный профиль у женщин с ожирением, скорректировать нарушения?**

— Эта проблема очень актуальна, поскольку более четверти женщин РФ имеют избыточную массу тела. Так называемого здорового ожирения практически не существует, оно через какое-то время переходит в нездоровое. Есть критические периоды жизни женщины, когда развитие ожирения происходит достаточно быстро: после родов и в период менопаузального перехода. В это время физическую активность, контроль питания и психического здоровья важно не только сохранять, но и усиливать.

Окружность талии является одним из наиболее точных антропометрических показателей висцерального ожирения. Именно висцеральное ожирение ассоциировано с увеличением риска кардиометаболических заболеваний и РМЖ, общей смертности даже при нормальных показателях индекса массы тела. У многих женщин при недостатке физических нагрузок на фоне старения развивается саркопеническое ожирение, характеризующееся значительным снижением мышечной массы. Поэтому важно для оценки композиционного состава тела использовать рентгеновскую денситометрию жировой ткани или биоимпеданс. Все эти знания специалисты нашего Центра стараются донести не только до акушеров-гинекологов, но и до врачей других специальностей, так как ожирение — мультидисциплинарная проблема. Вопросы ожирения и женского здоровья мы освещаем на конференциях, которые проводим по всей России.

*«Именно висцеральное ожирение ассоциировано с увеличением риска кардиометаболических заболеваний и РМЖ, общей смертности даже при нормальных показателях индекса массы тела»*

**— Здоровое старение женщины — это возможно? Как сохранить здоровье в постменопаузе?**

— Чтобы сохранить здоровье после наступления менопаузы, очень важно его контролировать уже в репродук-

тивном возрасте и особенно в период менопаузального перехода, когда начинают формироваться факторы риска ряда онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, остеопороза и других болезней, ассоциированных со старением. По сути, акушер-гинеколог — врач, который первым может выявить наличие висцерального ожирения, измерив окружность талии, повышенное артериальное давление, оценить риск остеопороза и переломов, нарушение обмена углеводов и липидов. Именно он, тщательно собрав акушерский анамнез, может выявить повышенный кардиометаболический риск у женщин с осложненным течением беременности (преэклампсией, гестационным диабетом), синдромом поликистозных яичников, ПНЯ. Индивидуальный план обследования с учетом рисков и своевременные профилактические стратегии способны сохранить женское здоровье и замедлить развитие клинической стадии болезни.

**— Какие меры помогут сохранить репродуктивное здоровье?**

— Необходимо менять парадигму образа жизни, думать о здоровье будущего поколения уже на этапе планирования беременности. Наша задача — подготовить женщину к осознанному материнству, научить ее ответственному отношению к собственному здоровью и здоровью будущего ребенка. Основы образа жизни закладываются в семье, с самого раннего детства. В последние годы девушки начали уделять больше внимания своему здоровью: кто-то идет в тренажерный зал, кто-то бегает на улице, катается на велосипеде. Дети всегда копируют родителей.

Вопрос контрацепции необходимо обсуждать в семье. Современный подросток начинает половую жизнь очень рано, в среднем в 14 лет. Важно готовить подростков к дальнейшей ответственной жизни, так как ошибки в юном возрасте ведут к проблемам, которые в дальнейшем трудно исправить.

**— Каким Вы видите будущее гинекологической эндокринологии?**

— Сегодня фокус должен быть направлен на выявление предикторов заболевания и новые терапевтические возможности для регуляции функции репродуктивной системы женщины на качественно новом уровне. Раньше мы разрабатывали подходы к лечению и лекарственные препараты, в том числе гормональные, опираясь на знания о регуляции гипоталамо-гипофизарной яичниковой систе-

мы (ГГЯС). Абсолютно новым в гинекологической эндокринологии явилось открытие более высокого уровня регуляции — системы KNDу-нейронов, расположенных в области инфундибулярного ядра гипоталамуса, экспрессирующих NK-1 и NK-3 рецепторы.

KNDу-нейроны осуществляют контроль и синхронизацию деятельности ГГЯС посредством выработки стимулирующих и тормозящих нейропептидов: нейрокинаина, кисспептина, динорфина. На основе этих знаний уже разработаны и одобрены первые негормональные лекарственные препараты для лечения вазомоторных симптомов, по эффективности не уступающие менопаузальной гормональной терапии (МГТ). Для нас это крайне важно, учитывая возможность их применения у пациенток с противопоказаниями к МГТ, в том числе при онкологических заболеваниях. Регуляция активности выделения нейропептидов (нейрокинаина и кисспептина) также рассматривается как перспектива лечения гипоталамических аменорей, миомы матки, поликистозных яичников.

Интересна история создания этих препаратов. Психиатры обратили внимание, что женщины, получающие психофармакотерапию антагонистами NK-рецепторов при шизофрении, психозах, практически никогда не страдали от приливов жара. Это заставило более глубоко изучить мишени и фармакодинамические эффекты этих препаратов. Так была найдена связь между блокадой NK-3 рецепторов и значительным снижением приливов жара.

Нейроэндокринология — это не далекое будущее, а реальное настоящее. С помощью полученных знаний мы можем уже сейчас управлять на совершенно ином уровне гинекологическим здоровьем женщины.

**— Ваш совет коллегам — как справиться со стрессом и сохранять здоровье при интенсивном графике работы?**

— Важно соблюдать временные границы работы и отдыха, фокусироваться только на самых важных задачах, не терять время на суету и поддерживать свой энергетический ресурс. Всегда можно найти время, чтобы насладиться природой или заняться хобби: это очень хороший антистресс. Для меня источник силы, думаю, как и для множества других людей, — это общение с близкими людьми, путешествия и осознание ценности каждого дня своей жизни.

Специально для *Doctor.Ru*  
Сергеева Е.Б.

# Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19

И.В. Игнатко ✉, А.Д. Меграбян, Т.Е. Кузьмина, Ф.Н. Алиева, М.И. Мэлек

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ особенностей комплексной лабораторно-инструментальной оценки состояния фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19 в разные сроки гестации.

**Дизайн исследования.** Одноцентровое проспективное когортное сравнительное исследование за период с апреля 2020 г. по март 2023 г. Проведено обследование 625 беременных, перенесших COVID-19 разной степени тяжести на разных сроках гестации, наблюдавшихся и родоразрешенных в ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 700 беременных: 625 женщин, перенесших COVID-19 разной степени тяжести на разных сроках гестации (основная группа), и 75 с нормальной беременностью (группа сравнения), не болевшие COVID-19 и не иммунизированные. Беременные, перенесшие COVID-19, были разделены на группы в зависимости от срока гестации: I триместр — 32 (5,1%) женщины, II триместр — 168 (26,9%), III триместр — 425 (68,0%).

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое обследование, включающее эхографию с биометрией в соответствии с принятыми протоколами для срока гестации, 1 и 2 скрининговые исследования по программе Astraia и по протоколам, принятым в г. Москве; доплерометрия в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке плода; оценка локализации, толщины и структурности плаценты, количества и качества околоплодных вод; кардиотокография. По результатам первичного ультразвукового обследования по показаниям проводили неинвазивное пренатальное тестирование, терапевтический амниоцентез и амниодренирование.

**Результаты.** Статистически достоверно отличалась частота практически всех параметров нарушения состояния фетоплацентарного комплекса, причем наиболее значимыми по сравнению с контрольной группой оказались различия в частоте нарушений маточно-плацентарного кровотока, особенно среди женщин, перенесших COVID-19 в первую половину гестации, гестационного сахарного диабета (среди всех групп женщин с COVID-19), анемии разной степени тяжести. Значимой оказалась также частота маловодия, причем в 19 (16,1%) наблюдениях из 118 — это было выраженное маловодие и ангидрамнион в III триместре гестации. Обращает на себя внимание большая частота тромботических осложнений у женщин, особенно перенесших COVID-19 в сроки 22–38 нед беременности, что требует расширения показаний к профилактике данного вида патологии у женщин, перенесших даже легкие и среднетяжелые формы заболевания, в том числе с применением низкомолекулярных гепаринов. Трех (5,4%) женщинам с многоводием из 56 потребовалось проведение амниодренирования.

**Заключение.** Исходя из полученных нами данных и анализа данных литературы можно сделать заключение, что краткосрочные и долгосрочные последствия для развития детей от матерей, переболевших во время беременности COVID-19, являются настораживающими, требуют дополнительного диагностического поиска и динамического постнатального наблюдения.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, эхография, доплерометрия при беременности, кардиотокография, система мать–плацента–плод.

**Для цитирования:** Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е., Алиева Ф.Н., Мэлек М.И. Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19. Доктор.Ру. 2023;22(5):7–13. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-7-13

## Features of the Fetoplacental Complex and Perinatal Outcomes in Pregnant Women Who Suffered COVID-19

I.V. Ignatko ✉, A.D. Megrabyan, T.E. Kuzmina, F.N. Alieva, M.I. Melek

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Bol'shaya Pirogovskaya Str., 2, build. 4, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Aim:** Analysis of the features of a comprehensive laboratory and instrumental assessment of the state of the fetoplacental complex and perinatal outcomes in the be-radiation, which have undergone a new coronavirus infection caused by SARS-COV-2, at different stage of gestation.

**Design.** The one-central prospective cohort comparative study for the period from April 2020 to March 2023 conducted a survey of 625 pregnant women who underwent COVID-19 of varying severity at different gestation periods observed in the Moscow Hospital named after S.S. Yudin.

**Materials and methods.** The study included 700 pregnant women: 625 women who have undergone COVID-19 of varying severity at different gestation periods (main group) and 75 with a normal pregnancy without COVID-19 (comparison group). Pregnant women who have undergone a new coronavirus infection were divided into groups depending on the gestation period: I trimester — 32 (5.1%), II trimester — 168 women (26.9%), III trimester — 425 (68.0%).

All patients conducted an ultrasound examination, including echography with biometria in accordance with the adopted protocols for the gestation, 1 and 2 screening studies under the Astraia program and on protocols adopted in Moscow; Dopplerometry in the uterine arteries, the arteries of the fetal-placental, the middle cerebral artery, the venous duct of the fetus; assessment of localization, thickness

✉ Игнатко Ирина Владимировна / Ignatko, I.V. — E-mail: ignatko\_i\_v@staff.sechenov.ru





and structurality of the placenta; the amount and quality of amniotic fluid; cardiotocography. Based on the results of the primary ultrasound examination according to the indications, non-invasive prenatal testing, therapeutic amniocentesis and amniodrainage were carried out.

**Results.** The frequency of almost all parameters of violation of the state of the fetoplacental complex was statistically distinguished, the differences in the frequency of violations of the uterine-placental blood flow, especially among women who transferred COVID-19 to the first half of gestation, were most significant in comparison with the control group (among the gestational-hay diabetes (among all groups of women with NCI), anemia of varying severity. The frequency of low water also turned out to be significant, and in 19 observations of 118 (16.1%) — this was a pronounced inxumpit and anhydramnion in the III trimester of gestation. The large frequency of thrombotic complications in women who have been the COVID-19 in terms of 22–38 weeks of pregnancy is noteworthy, which requires the expansion of indications for the prevention of a given type of pathology in women, including with the use of NMGs who have suffered even easy and moderate forms of the disease. 3 women with multi-guide (3/56 (5.4%)) required amnio-adiralization.

**Conclusion.** Based on the data we have received and the analysis of the literature, we can conclude that short-term and long-term consequences for the development of children from mothers who have arisen during pregnancy COVID-19 are alarming, requiring an additional diagnostic search and dynamic postnatal observation.

**Keywords:** new coronavirus infection, COVID-19, echography, dopplerometry during pregnancy, cardiotocography, mother–placenta–fetus system.

**For citation:** Ignatko I.V., Megrabyan A.D., Kuzmina T.E., Alieva F.N., Melek M.I. Features of the fetoplacental complex and perinatal outcomes in pregnant women who suffered COVID-19. Doctor.Ru. 2023;22(5):7–13. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-7-13

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, продолжавшаяся с марта 2020 г. по май 2023 г., стала серьезнейшим вызовом не только для систем здравоохранения различных стран и медицинской науки, но, безусловно, для всего человечества. COVID-19 может иметь целый спектр негативных и не всегда предсказуемых последствий для здоровья переболевших, в том числе для беременных, плодов и новорожденных детей. В начале пандемии COVID-19 точная степень рисков во время беременности была весьма неопределенной [1–3].

Многочисленные исследования подтверждают, что беременные и новорожденные относятся к группам особого риска осложнений [1–4]. Во время беременности отмечается пониженный статус иммунной системы матери, при котором иммунореактивность женщины подавлена, что делает мать уязвимой для инфекционных заболеваний и повышает риск заражения, включая SARS-CoV-2 [1, 4]. Исследования косвенных побочных эффектов COVID-19 показали, что беременные женщины подвергаются большему потенциальному риску [5]. Материнская летальность, мертворождение, прерывание беременности, эктопическая локализация плодного яйца и послеродовые осложнения, в том числе депрессия, во время пандемии значительно выросли, хотя симптомы и тяжесть COVID-19 в основном соответствовали легкой и среднетяжелой формам заболевания [1,5]. Примерно у трети беременных инфекция протекает бессимптомно.

В проспективном исследовании INTERCOVID, проведенном консорциумом INTERGROWTH-21<sup>st</sup> для оценки связи между COVID-19 и материнскими и неонатальными исходами, участвовали 43 госпиталей из 18 стран [1]. Всего были проанализированы исходы у 706 беременных с диагнозом COVID-19 и 1424 беременных женщин без диагноза COVID-19, все пациентки — со схожими демографическими характеристиками (средний возраст  $30,2 \pm 6,1$  года). Избыточная масса тела к началу беременности имела место у 323 (48,6%) женщин с диагнозом COVID-19 и 554 (40,2%) без этого заболевания. Женщины с COVID-19 подвергались более высокому риску преэклампсии/эклампсии (OR = 1,76; 95% ДИ 1,27–2,43), тяжелых инфекций (OR = 3,38; 95% ДИ 1,63–7,01), госпитализации в ОРИТ (OR = 5,04; 95% ДИ 3,13–8,10), летальности (OR = 22,3; 95% ДИ 2,88–172), преждевременных родов (OR = 1,59; 95% ДИ 1,30–1,94), досрочного родоразрешения по медицинским показаниям (OR = 1,97; 95% ДИ 1,56–2,51), тяжелой неонатальной заболеваемости (OR = 2,66; 95% ДИ 1,69–4,18) и перинатальной смертности (OR = 2,14; 95% ДИ 1,66–2,75). Лихорадка и одышка любой продолжительности при COVID-19 были связаны с повышенным риском тяжелых

осложнений у матери (OR = 2,56; 95% ДИ 1,92–3,40) и неонатальных осложнений (OR = 4,97; 95% ДИ 2,11–11,69). При бессимптомном течении заболевания отмечался более высокий риск только материнской заболеваемости (OR = 1,24; 95% ДИ 1,00–1,54) и преэклампсии (OR = 1,63; 95% ДИ 1,01–2,63). В этом же исследовании установлено, что среди женщин с положительным ПЦР-результатом (98,1%) положительный тест также был у 54 (13%) их новорожденных. Причем кесарево сечение (OR = 1,63; 95% ДИ 1,01–2,63), даже без грудного вскармливания новорожденных, ассоциировалось с повышенным риском положительного результата теста у новорожденных [1].

Что касается наиболее частого и грозного осложнения гестации — гипертензивных нарушений, в том числе преэклампсии, у беременных с COVID-19 интересным представляется исследование J.I. Rosenbloom и соавт. [6], в котором из состоявшихся с 1 июня по 30 ноября 2020 г. 1856 родов 83 (4,5%) рожениц были инфицированы COVID-19. В исходных характеристиках (возраст, раса, паритет, табакокурение, наличие хронической артериальной гипертензии, диабета) между инфицированными и COVID-19-негативными женщинами различий не было. Пациенты с инфекцией COVID-19 имели почти двукратный риск развития гестационной гипертензии и преэклампсии (ОШ = 1,93; 95% ДИ 1,13–3,31). Однако инфекция COVID-19 не была связана с тяжестью гипертензивных нарушений, а тяжесть течения болезни не была связана с развитием гипертензии. Среди пациентов с COVID-19 и преэклампсией в родах средний интервал от постановки диагноза COVID-19 до родов составлял 3,8 нед (0,29–11,5).

Интересные данные были получены J.E. Trībwasse и соавт., использовавшими в качестве маркера инфицирования COVID-19 не только ПЦР-тест, который, по мнению авторов, не отражает роль вируса в патогенезе осложнений, а уровень антител к SARS-CoV-2 [7]. У серопозитивных пациентов вероятность диагностирования гипертензивных осложнений во время беременности была не выше (OR = 0,93; 95% ДИ 0,80–1,08) по сравнению с серонегативными пациентами. Не было различий ни в тяжести преэклампсии в зависимости от серологического статуса, ни в риске гестационной артериальной гипертензии в зависимости от тяжести COVID-19. При анализе чувствительности (n = 3324) не было обнаружено связи между серопозитивностью и преэклампсией (OR = 0,91; 95% ДИ 0,60–1,38). ПЦР-тест был положительным у 37,1% серопозитивных пациентов против 1,1% серонегативных пациентов. Инфекция SARS-CoV-2 с помощью ПЦР также не была связана с гестационной артериальной гипертензией (скорректированный OR = 0,99; 95% ДИ 0,80–1,22). Авторами установлено,

что риск гипертензивных нарушений при беременности не зависит от времени заражения по триместрам между пациентами с положительными и отрицательными результатами ПЦР.

Однако в отечественной и зарубежной литературе недостаточно публикаций на тему особенностей состояния фетоплацентарной системы на протяжении беременности у женщин, перенесших данную инфекцию при пролонгировании беременности.

**Цель** данного исследования — анализ особенностей комплексной лабораторно-инструментальной оценки состояния фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19, в разные сроки гестации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 700 беременных: 625 женщин, перенесших COVID-19 разной степени тяжести на разных сроках гестации (основная группа) и 75 беременных, не болевших COVID-19 и не иммунизированных (группа сравнения). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 01-21 от 22.01.2021, соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013). Все участницы исследования подписывали информированное согласие.

Беременные, перенесшие COVID-19, были разделены на группы в зависимости от срока гестации: I триместр — 32 (5,1%) женщины, II триместр — 168 (26,9%), III триместр — 425 (68,0%).

Одноцентровое проспективное когортное сравнительное исследование осуществлено с апреля 2020 г. по март 2023 г. Проведено обследование 625 беременных, перенесших COVID-19 разной степени тяжести на разных сроках гестации, наблюдавшихся и родоразрешенных в ГКБ имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы. Все пациентки обследованы в соответствии с утвержденными Минздравом России клиническими рекомендациями по профилю «Акушерство».

Критерии включения в основную группу: подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании; подтвержденная COVID-19 во время беременности; отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 на момент родоразрешения. Критерии включения в группу контроля: отсутствие COVID-19 во время беременности; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование для всех пациенток: возраст моложе 18 лет и старше 45 лет, тяжелая соматическая патология, аутоиммунные заболевания, многоплодная беременность, хромосомные аномалии плода.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое обследование, включающее эхографию с биометрией в соответствии с принятыми протоколами для срока гестации, 1-е и 2-е скрининговые исследования по программе Astraia и по протоколам, принятым в Москве; доплерометрия в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке плода; оценка локализации, толщины и структурности плаценты; количества и качества околоплодных вод; кардиотокография. По результатам первичного ультразвукового обследования по показаниям проводили неинвазивное пренатальное тестирование, терапевтический амниоцентез и амниодренирование.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5 («Статтех»). Количественные

показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при менее 50 обследуемых) или Колмогорова–Смирнова (при более 50 обследуемых). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижней и верхней квартилей ( $Q_1–Q_3$ ). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст всех беременных основной и контрольной групп определялся в диапазоне 19–39 лет. Медиана среднего возраста в основной группе составила 28 ( $Q_1–Q_3$  19–39), что достоверно не отличалось от женщин контрольной группы — 27 (20–39) лет ( $p > 0,05$ ). Первородящих в основной группе было 283/625 (45,28%), в контрольной — 39/75 (52,0%). Показатели акушерско-гинекологического и соматического анамнеза были практически одинаковыми во всех группах. Предыдущие роды закончились у повторнородящих основной и контрольной групп путем операции кесарева сечения также с практически одинаковой частотой (39/342 (11,4%) и 5/36 (13,9%)) по слабости родовой деятельности, дистрессу плода, тазовому предлежанию. Из соматической патологии следует отметить прежде всего частоту нарушений жирового обмена с индексом массы тела  $> 30 \text{ кг/м}^2$ , которая в основной группе составила 129/675 (19,1%), а в группе контроля — 5/75 (6,7%) ( $p = 0,020$ ).

Степень тяжести заболевания COVID-19 в зависимости от триместра гестации различалась (табл. 1), но следует отметить, что в нашем исследовании не было пациенток с тяжелым течением COVID-19.

Наибольшая частота легкой формы COVID-19 отмечалась в I и III триместрах гестации (68,75 и 70,12%). Во II триместре у пациенток более чем в половине наблюдений отмечалось среднетяжелое течение заболевания. При анализе клинической симптоматики заболевания выявлено повышение температуры тела у 398/675 (63,7%) беременных (субфебрилитет — у 106/398 (39,45%), фебрилитет — у 241/398 (60,55%)), у большинства — озноб, недомогание и миалгия, у оставшихся 227/675 (36,32%) пациенток лихорадки не было. У 112 (17,9%) женщин возникло тахипноэ на фоне пневмонии (частота дыхания  $> 18$  в минуту). По данным компьютерной томографии диагноз пневмонии подтвердился у 205/675 (32,8%) беременных, преимущественно

Таблица 1 / Table 1

### Распределение женщин основной группы, перенесших COVID-19, по срокам гестации на момент заболевания

### Distribution of females in the main study group who had COVID-19 depending on gestational age during disease

Срок заболевания	Степень тяжести	Количество пациенток	
		n	%
I триместр 32 (5,1%)	Легкая	22	68,75
	Среднетяжелая	10	31,25
II триместр 168 (26,9%)	Легкая	74	44,05
	Среднетяжелая	94	55,95
III триместр 425 (68,0%)	Легкая	298	70,12
	Среднетяжелая	127	29,88

пневмония была двусторонней (n = 123/205; 60,0%), односторонняя пневмония с локализацией в правом легком диагностирована у 78/205 (38,0%) пациенток, в левом легком — у 4 (2,0%), гидроторакс присоединился у 11 (5,4%).

После выздоровления пациентки продолжали наблюдение в амбулаторно-поликлинических условиях. Особенности течения гестации и особенностей состояния фетоплацентарной системы представлены в *табл. 2*. Статистически достоверно отличалась частота практически всех параметров нарушения состояния фетоплацентарного комплекса, причем наиболее значимыми по сравнению с контрольной группой оказались различия в частоте нарушений маточно-плацентарного кровотока, особенно среди женщин, перенесших COVID-19 в первую половину гестации, нарушений мозгового кровотока плода (признаки централизации в сроки более 32 нед), гестационного сахарного диабета (среди всех групп женщин с COVID-19), анемии разной степени тяжести. Значимой оказалась также частота маловодия, причем

в 19 (16,1%) наблюдениях из 118 это было выраженное маловодие и ангидрамнион в III триместре гестации. Следует обратить внимание на достоверно более высокую частоту преждевременного созревания плаценты у беременных основной группы, ретрохориальных гематом среди болевших COVID-19 в ранние сроки гестации, преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности.

Обращает на себя внимание большая частота тромботических осложнений у женщин, особенно перенесших COVID-19 в сроки 22–28 нед беременности, что требует расширения показаний к профилактике данного вида патологии у женщин, перенесших даже легкие и среднетяжелые формы заболевания, в том числе с применением подкожно препаратов низкомолекулярного гепарина в профилактической дозировке. Трём (5,4%) женщинам с многоводием потребовалось проведение амниодренирования.

При анализе перинатальных исходов нами были получены данные, представленные в *табл. 3*. Следует отметить,

Таблица 2 / Table 2

**Особенности состояния фетоплацентарной системы у беременных после перенесенного COVID-19**  
Condition of the fetoplacental system in pregnant women after COVID-19

Осложнения беременности	Основная группа после COVID-19 (n = 625)	Контрольная группа (n = 75)	p
Задержка роста плода	162 (25,92%)	8 (10,67%)	0,02
Нарушения плодово-плацентарного кровотока	169 (27,04%)	6 (8,0%)	0,03
Нарушения маточно-плацентарного кровотока	211 (34,24%)	7 (9,3%)	< 0,001
Нарушения церебрального кровотока плода	132 (21,12%)	1 (1,33%)	< 0,001
Преждевременное созревание плаценты	118 (18,9%)	5 (6,7%)	0,021
Ретрохориальные гематомы (из числа женщин, болевших в ранние сроки), n = 32	6 (18,75%)	1 (1,33%)	p = 0,03
Маловодие	118 (18,9%)	3 (4,0%)	0,02
Многоводие	56 (8,9%)	3 (4,0%)	0,137
Гестационный сахарный диабет	212 (33,9%)	6 (8,0%)	< 0,001
Презклампсия	81 (12,96%)	6 (8,0%)	0,246
Анемия	277 (44,32%)	8 (10,67%)	< 0,001
Спонтанные преждевременные роды	29 (4,64%)	1 (1,33%)	0,138
Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности	61 (9,76%)	2 (2,67%)	0,030
Преждевременное излитие околоплодных вод в доношенном сроке	86 (13,76%)	8 (10,67%)	0,502
Тромботические осложнения различных локализаций во время беременности и в послеродовом периоде	14 (2,24%)	0	

Таблица 3 / Table 3

**Перинатальные исходы у обследованных женщин**  
Perinatal outcomes in study subjects

Перинатальные исходы	Основная группа после COVID-19 n = 625	Контрольная группа n = 75	p
Средний срок родоразрешения, Ме (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )	37,3 (32,4–39,1)	39,3 (35,3–41,2)	
Дистресс плода, n (%)	62 (9,92)	1 (1,33)	0,004
Выход мекония в околоплодные воды, n (%)	66 (10,56)	2 (2,66)	0,020
Тяжелая неонатальная асфиксия, n (%)	4 (0,64)	0	
Внутриутробное инфицирование, n (%)	91 (14,56)	1 (1,33)	< 0,001
Врожденные пороки развития, n (%)	14 (2,24)	0	



что у 91 (14,56%) новорожденного, матери которых перенесли COVID-19 в III триместре гестации, при рождении были признаки внутриутробного инфицирования и рентгенологически подтверждена внутриутробная пневмония.

Интересным представляется анализ спектра выявленных антенатально или при рождении пороков развития (табл. 4) в зависимости от тяжести заболевания. Все женщины с выявленными аномалиями болели COVID-19 в первой половине беременности.

Новорожденные с выявленной хирургической патологией были переведены для оперативного лечения в профильные учреждения.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с высокой медико-социальной значимостью последствий пандемии COVID-19 безусловно важно продолжать исследования по определению как краткосрочного непосредственного влияния перенесенного заболевания на течение беременности и исходы родов для матери и плода, так и долгосрочных последствий для здоровья женщины и ребенка [12–15].

Особенностям состояния фетоплацентарной системы у переболевших женщин (так называемый «постковидный» период гестации) посвящено не так много исследований, как изучению непосредственно острого заболевания [4, 5, 8, 12, 13, 15].

Что касается риска для плода не только вертикальной передачи вируса, но и других нарушений внутриутробного состояния, то в этой связи интересны данные У.Л. Петровой и соавт., установивших, что «перенесенная инфекция COVID-19 во время беременности в бессимптомной, легкой и среднетяжелой форме повышает вероятность рождения недоношенных новорожденных, развитие геморрагического синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, специфичных инфекций для неонатального периода, образования церебральных кист, межпредсердных сообщений и госпитализации в отделение патологии новорожденных, но не вызывает тяжелые аномалии развития и летальный исход у новорожденных. Трансплацентарная передача вируса SARS-CoV-2 происходит в единичных случаях и не характерна для новой коронавирус-

ной инфекции» [8]. Авторы также предложили алгоритм ведения беременных после перенесенной коронавирусной инфекции с учетом возможного негативного влияния на состояние плода: через 14–21 день после выписки из стационара рекомендуется проведение дополнительного доплерометрического и ультразвукового исследований с целью своевременного выявления фетоплацентарных и/или маточно-плацентарных нарушений, задержки роста плода, оценки индекса амниотической жидкости. Данные, полученные Н.Р. Гашимовой и соавт. на основании исследования в пуповинной крови новорожденных интерлейкинов-1 $\alpha$ , -6, -8, -10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$ , клеточных маркеров (CD86, CD80, CD4, CD25, CD25, CCR7), показали, что при COVID-19 имеет место синдром фетального воспалительного ответа, который характеризуется активацией фетальной иммунной системы и повышенной продукцией провоспалительных цитокинов. Тяжесть заболевания у беременной не коррелирует с тяжестью течения синдрома фетального воспалительного ответа в неонатальном периоде и может варьировать от минимальных изменений на уровне лабораторных показателей до развития осложнений со стороны органов и систем [9]. Было также обнаружено снижение размеров вилочковой железы у новорожденных на фоне COVID-19 у матери.

По результатам метаанализа 2021 г., включившего обзор 39 исследований, перинатальные исходы при COVID-19 у матери имеют очень широкий разброс частоты: дистресс плода — 7,8–61,1%, задержка роста плода — 1,2–9,0%; мертворождение — 0,6–2,4%; низкая масса тела при рождении — 5,3–47,4%; оценка по шкале Апгар на 5-й минуте менее 7 баллов — 2,2%; неонатальная асфиксия — 0,6–1,8%; поступление новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии — 10,0–76,9%; неонатальная летальность — 0,3–2,4%; положительный ПЦП-тест у новорожденных (при острой инфекции у матери) — 2–7% [10]. В нашем исследовании задержка роста плода (ранняя и поздняя) была выявлена в 162 (25,92%) наблюдениях против 8 (10,67%) среди женщин контрольной группы. При этом среди нарушений гемодинамики у переболевших COVID-19 преобладали нарушения маточно-плацентарного кровотока (211 (34,24%) случаев), что в 3,7 раза больше, чем среди женщин контрольной группы.

Частота дистресса плода (по данным кардиотокограммы) была достоверно выше в группе женщин, перенесших COVID-19, — 62 (9,92%) против 1 (1,33%) случая в контрольной группе, причем наиболее часто это отмечалось при заболевании во II и III триместрах, но и среди беременных, болевших в ранние сроки, у которых гестация осложнилась признаками плацентарной недостаточности (задержка развития плода, нарушения гемодинамики, нарушение структурности плаценты и т.д.), данное осложнение также имело место. Тяжелая неонатальная асфиксия была у 4 (0,64%) новорожденных основной группы, всем была проведена терапевтическая гипотермия.

Интересен тот факт, что у 14 (2,24%) новорожденных были выявлены пороки развития и структурные аномалии, на возможность которых также указали S. Hernández-Díaz и соавт. [5]. Авторы показали, что частота пороков развития у беременных с инфекцией SARS-CoV-2 составила 4,4% против 1,8% у женщин с отрицательными серологическими тестами на данную инфекцию. Причем и в нашем исследовании, и по данным S. Hernández-Díaz и соавт. [5] спектр мальформаций не был специфичен.

Таблица 4 / Table 4

### Спектр выявленных пороков развития у детей от матерей, перенесших COVID-19

#### An array of congenital abnormalities in children born to mothers who had COVID-19

Порок развития	Легкая степень COVID-19	Средне-тяжелый COVID-19
Пиелозктазия, гидронефротическая трансформация почек	2	1
Дисплазия легких (ранняя каналикулярная стадия)	2	1
Гипоплазия легочной артерии	1	0
Вентрикуломегалия	0	2
Атрезия ануса	0	1
Хилоторакс	0	1
Дефект межжелудочковой перегородки	1	2

Ю.А. Косолаповой и соавт. (2022) установлено, что частота перинатальных осложнений у детей, матери которых перенесли COVID-19, зависит от срока беременности и была выше у новорожденных, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию в 1 триместре [16]. При этом частота инфекционно-воспалительных заболеваний была выше у детей, чьи матери перенесли COVID-19 в III триместре. Нарушения ранней неонатальной адаптации новорожденных у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, могут быть обусловлены как инфекционными, так и неинфекционными факторами, осложняющими течение беременности и родов. Нами также установлено, что у 91 (14,56%) новорожденного, матери которых перенесли COVID-19 в III триместре гестации, при рождении были признаки внутриутробного инфицирования и рентгенологически подтверждена внутриутробная пневмония, в отличие от женщин, переболевших до 28 нед гестации.

#### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Игнатко И.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е. — концепция и дизайн исследования; Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е., Алиева Ф.Н., Мэлек М.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е., Алиева Ф.Н., Мэлек М.И. — написание текста. All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ignatko, I.V. — study concept and design, text of the article, editing, approval of the manuscript for publication; Megrabyan, A.D., Kuzmina, T.E. — study concept and design; Megrabyan, A.D., Kuzmina, T.E., Alieva, F.N., Melek, M.I. — collection and processing of materials, statistical data processing; Megrabyan, A.D., Kuzmina, T.E., Alieva, F.N., Melek, M.I. — text of the article.

#### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

#### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

#### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

#### Об авторах / About the authors

Игнатко Ирина Владимировна / Ignatko, I.V. — д. м. н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8073-1817. <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. E-mail: [ignatko\\_i\\_v@staff.sechenov.ru](mailto:ignatko_i_v@staff.sechenov.ru)

Меграбян Арен Дереникович / Megrabyan, A.D. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2690-1428. <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>. E-mail: [arentek@mail.ru](mailto:arentek@mail.ru)

Кузьмина Татьяна Евгеньевна / Kuzmina, T.E. — к. м. н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7198-1382. E-mail: [arentek@mail.ru](mailto:arentek@mail.ru)

Алиева Фатима Назимовна / Alieva, F.N. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1534-8839. E-mail: [fatima1alieva@gmail.com](mailto:fatima1alieva@gmail.com)

Мэлек Мила Ислам кызы / Melek, M.I. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: [melek15293@gmail.com](mailto:melek15293@gmail.com)


#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* 2021;175(8):817–826. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
- Giuliani F., Oros D., Gunier R.B. et al. Effects of prenatal exposure to maternal COVID-19 and perinatal care on neonatal outcome: results from the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(3):488.e1–e488.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.04.019
- Charuta A., Smuniewska M., Woźniak Z., Paziewska A. Effect of COVID-19 on pregnancy and neonate's vital parameters: a systematic review. *J. Pregnancy.* 2023;2023:3015072. DOI: 10.1155/2023/3015072
- Pashaei Z., SeyedAlinaghi S., Qaderi K. et al. Prenatal and neonatal complications of COVID-19: a systematic review. *Health Sci. Rep.* 2022;5(2):e510. DOI: 10.1002/hsr2.510
- Hernández-Díaz S., Smith L.H., Wyszynski D.F., Rasmussen S.A. First trimester COVID-19 and the risk of major congenital malformations — International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy. *Birth Defects Res.* 2022;114(15):906–914. DOI: 10.1002/bdr2.2070

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из полученных нами данных и анализа данных литературы можно сделать заключение, что краткосрочные и долгосрочные последствия для развития детей от матерей, переболевших во время беременности COVID-19, являются настораживающими, требующими дополнительного диагностического поиска и динамического постнатального наблюдения. Особого внимания заслуживает возможность влияния не только вируса, но и цитокинового воз действия, нарушений тканевой оксигенации, микроциркуляции, гипертермии и, наконец, диагностических и терапевтических воздействий на беременную как факторов риска пороков развития и аномалий строения.

После перенесенного заболевания женщины нуждаются по меньшей мере в тщательном постковидном наблюдении, профилактике возможных тромботических осложнений, мониторинговании роста и состояния плода, проведении экспертного ультразвукового исследования в сроки проведения скрининга, а также в 30 и 36 нед.

6. Rosenbloom J.I., Raghuraman N., Carter E.B., Kelly J.C. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;224(6):623–624. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.001
7. Triebwasser J.E., Dhudasia M.B., Mukhopadhyay S. et al. Assessment of SARS-CoV-2 serostatus and hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022;227(4):664–666.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.06.012
8. Петрова У.Л., Шмаков Р.Г. Новая коронавирусная инфекция 2019 и беременность: что мы знаем. *Акушерство и гинекология.* 2022;2:4–11. Petrova U.L., Shmakov R.G. The 2019 novel coronavirus infection and pregnancy: what do we know? *Obstetrics and Gynecology.* 2022;2:4–11. DOI: 10.18565/aig.2022.2.4-11
9. Гашимова Н.Р., Панкратьева Л.Л., Бицадзе В.О. и др. Внутриутробная активация иммунной системы плода в ответ на COVID-19 у матери. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023;17(2):188–201. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O. et al. Intrauterine activation of the fetal immune system in response to maternal COVID-19. *Obstetrics, Gynecology, and Reproduction.* 2023;17(2):188–201. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.404
10. Papapanou M., Papaioannou M., Petta A. et al. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021;18:596. DOI: 10.3390/ijerph18020596
11. Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320
12. Gurol-Urganç I., Jardine J.E., Carroll F. et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021;225(5):522.e1–522.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.016
13. Vercoutere A., Zina M.J., Benoit K. et al. Late miscarriage and stillbirth in asymptomatic and symptomatic hospitalised pregnant women in Belgium during the first and second waves of COVID-19: a prospective nationwide population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):356. DOI: 10.1186/s12884-023-05624-3
14. Schwartz D.A. Stillbirth after COVID-19 in unvaccinated mothers can result from SARS-CoV-2 placentitis, placental insufficiency, and hypoxic ischemic fetal demise, not direct fetal infection: potential role of maternal vaccination in pregnancy. *Viruses.* 2022;14(3):458. DOI: 10.3390/v14030458
15. Carvalho-Sauer R., Flores-Ortiz R., Costa M.D.C.N. et al. Fetal death as an outcome of acute respiratory distress in pregnancy, during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study in Bahia, Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):320. DOI: 10.1186/s12884-023-05601-w
16. Косолапова Ю.А., Борис Д.А., Полуденко Н.Д. и др. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей. *Акушерство и гинекология.* 2022;11:90–98. Kosolapova Yu.A., Boris D.A., Poludenko N.D. Impact of the novel coronavirus infection (COVID-19) experienced by pregnant women on the health of newborns. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;11:90–98. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2022.11.90-98
17. Shmakov R.G., Prikhodko A., Polushkina E. et al. Clinical course of novel COVID-19 infection in pregnant women. *J. Matern. Neonatal Med.* 2022;35(23):4431–4437. DOI: 10.1080/14767058.2020.1850683 

Поступила / Received: 03.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 11.08.2023





# Частота встречаемости, основные факторы риска и эффективность лечения пациенток с послеродовыми кровотечениями

Н.В. Артымук<sup>1</sup> ✉, Т.Ю. Марочко<sup>1</sup>, С.В. Апресян<sup>2</sup>, Д.А. Артымук<sup>2</sup>, Н.М. Шибельгут<sup>3</sup>, Н.А. Батина<sup>3</sup>, А.А. Хлуденцова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева»; Россия, г. Кемерово

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить частоту послеродовых кровотечений (ПРК) в стационаре III уровня, провести сравнительную оценку клинико-анамнестических и лабораторных особенностей пациенток, перенесших ПРК, и эффективность алгоритма действия при ПРК после вагинальных родов (ВР) и операции кесарево сечения (КС).

**Дизайн:** ретроспективное исследование.

**Материал и методы.** В исследование включены данные 15 480 пациенток. Проводилась оценка частоты ранних ПРК и эффективности применения локального пошагового алгоритма остановки ПРК. Клинико-анамнестические и лабораторные данные были получены путем выкопировки из историй родов.

**Результаты.** Частота ПРК в стационаре III уровня составляет 0,67%. Наиболее значимым фактором риска ПРК является индукция родов, но более трети женщин не имеют значимых факторов риска. Объем кровопотери после КС составил  $1218,29 \pm 728,15$  мл, после ВР —  $784,12 \pm 304,44$  мл ( $p < 0,001$ ). Баллонная тампонада матки применена у 28 (44,4%) женщин с ПРК после ВР и у 27 (65,9%) после КС ( $\chi^2 = 4,600$ ;  $p = 0,142$ ). Компрессионные швы на матку применялись у 12 (29,3%) пациенток после КС и у 3 (2,9%) родильниц после ВР ( $\chi^2 = 2,8$ ;  $p = 0,001$ ). Гистерэктомия проведена в 4 (9,8%) случаях только после КС.

**Заключение.** Существующие алгоритмы остановки ПРК высокоэффективны и позволяют избежать гистерэктомии при ВР в 100% случаев, при КС — в 90,2%.

**Ключевые слова:** послеродовое кровотечение, утеротоники, управляемая баллонная тампонада, комплексный компрессионный гемостаз.

**Для цитирования:** Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Апресян С.В., Артымук Д.А., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Хлуденцова А.А. Частота встречаемости, основные факторы риска и эффективность лечения пациенток с послеродовыми кровотечениями. Доктор.Ру. 2023;22(5):14–19. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-14-19



# Frequency of Occurrence, Main Risk Factors and Effectiveness of Treatment of Patients with Postpartum Hemorrhage

N.V. Artyumuk<sup>1</sup> ✉, T.Yu. Marochko<sup>1</sup>, S.V. Apresyan<sup>2</sup>, D.A. Artyumuk<sup>2</sup>, N.M. Shibelgut<sup>3</sup>, N.A. Batina<sup>3</sup>, A.A. Khludentsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo State Medical University, Kemerovo; 22a Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650056

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patris Lumumba; 6 Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russian Federation 117198

<sup>3</sup> Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev; 22 Oktyabrsky prosp., Kemerovo, Russian Federation 650066

## ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the frequency of postpartum hemorrhage (PPH) in a high risk hospital, to conduct a comparative assessment of the clinical, historical and laboratory features of patients with PPH, and the effectiveness of the algorithm of PPH management after vaginal birth (VB) and caesarean section (CS).

**Design:** retrospective study.

**Material and methods.** The study included 15,480 patients. The frequency of early PPH and the effectiveness of applying a local stepwise algorithm for management of PPH were evaluated. Clinical historical and laboratory data were obtained by copying from the primary documentation.

**Results.** The incidence of PPH in a high risk hospital is 0.67%. The most significant risk factor for PPH is the induction of labor, but more than a third of women do not have significant risk factors. The volume of blood loss after CS was  $1218.29 \pm 728.15$  ml, after VB —  $784.12 \pm 304.44$  ml ( $p < 0.001$ ). Uterine balloon tamponade was used in 28 (44.4%) women with PPH after VB and in 27 (65.9%) after CS ( $\chi^2 = 4.600$ ;  $p = 0.142$ ). Compression sutures on the uterus were used in 12 (29.3%) patients after CS and in 3 (2.9%) puerperas after VB ( $\chi^2 = 2.8$ ;  $p = 0.001$ ). Hysterectomy was performed in 4 (9.8%) cases only after CS.

**Conclusion:** The existing algorithms for management PPH are highly effective and allow avoiding hysterectomy in VB in 100% of cases, in CS — in 90.2%.

**Keywords:** postpartum hemorrhage, uterotonics, controlled balloon tamponade, complex compression haemostasis.

**For citation:** Artyumuk N.V., Marochko T.Yu., Apresyan S.V., Artyumuk D.A., Shibelgut N.M., Batina N.A., Khludentsova A.A. Frequency of occurrence, main risk factors and effectiveness of treatment of patients with postpartum hemorrhage. Doctor.Ru. 2023;22(5):14–19. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-14-19

✉ Артымук Наталья Владимировна / Artyumuk, N.V. — E-mail: artyumuk@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Послеродовое кровотечение (ПРК) продолжает оставаться одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности [1]. В то же время большая часть случаев материнской смертности, обусловленных кровотечением, предотвратима [2].

Проблема ПРК представляется хорошо изученной. Четко определено понятие ПРК, под которым понимают кровопотерю  $\geq 500$  мл во время родов через естественные родовые пути (вагинальные роды — ВР) и  $\geq 1000$  мл при операции кесарева сечения (КС) или любой клинически значимый объем кровопотери, возникающий на протяжении 42 дней после родов. Принято разделять раннее (первичное) ПРК, возникшее в течение  $\leq 24$  ч после родов и позднее (вторичное) ПРК, возникшее  $> 24$  ч и  $\leq 42$  дней послеродового периода [3–5].

Определены и сгруппированы основные причины ранних ПРК — правило «4Т»: нарушение сокращения матки (tonus) обуславливает 70% случаев ПРК, задержка частей плаценты в полости матки (tissue) — 20%, травма родовых путей, разрыв матки (trauma) — 10%, нарушения свертывающей системы крови (thrombin) — 1% [2]. Основными причинами поздних ПРК являются остатки плацентарной ткани, субинволюция матки, послеродовая инфекция, наследственные дефекты гемостаза [2].

Разработан алгоритм действий при раннем ПРК, в основе которого — организация помощи по принципу работы мультидисциплинарной бригады с четким распределением обязанностей [6]. Основным методом терапии ПРК является утеротоническая терапия [7, 8]. Утеротоники применяются как самостоятельный метод, так и в комбинации с компрессионным швом [9] или управляемой баллонной тампонадой матки (УБТ) [10–12].

Общепризнанными факторами риска ПРК являются анемия, преэклампсия, многоплодная беременность, многоводие, хориоамнионит, индуцированные или усиленные роды, затянувшийся второй период родов, пролонгирование третьего периода родов, предыдущие роды путем КС [13–15]. Однако практика показывает, что значительная часть пациенток с акушерскими кровотечениями не имеет факторов риска. Поэтому разработка алгоритма прогнозирования ПРК на основе клинико-анамнестических и лабораторных исследований, рутинно применяющихся в клинической практике, остается актуальной.

**Цель исследования** — оценить частоту послеродовых кровотечений в стационаре III группы и провести сравнительную оценку клинико-анамнестических и лабораторных особенностей пациенток, перенесших ПРК, и эффективность локального алгоритма действия при послеродовых кровотечениях после ВР и КС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сплошное исследование. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №309/к от 14.06.2023). Частота ПРК оценивалась у 15 480 пациенток, родоразрешенных в 2019–2022 гг. в Перинатальном центре Кузбасской областной клинической больницы им. С.В. Беляева. Критерием включения в исследование было наличие раннего ПРК после вагинальных или абдоминальных родов. Диагноз ПРК устанавливался при наличии кровопотери 500 мл и более при вагинальных родах или 1000 мл и более при КС или при любом другом клинически значимом объеме кровопотери, возникшей после рождения плода за 24 ч после родов. Критерием невключения

в исследование было позднее (вторичное) ПРК, возникшее позже 24 ч послеродового периода.

Локальный алгоритм действия при ПРК после ВР включал внутривенное введение утеротонического препарата окситоцина 10 МЕ при помощи инфузомата со скоростью 125 мл/мин; проведение УБТ с установкой двухбаллонного внутриматочного и влагалищного катетеров Жуковского; лапаротомию, двустороннюю перевязку маточных сосудов, наложение двустороннего кесетного шва в нижнем маточном сегменте (патент на изобретение № 2797734, дата регистрации 08.06.2023) [16].

Локальный алгоритм действия при КС включал внутривенное введение утеротонического препарата окситоцина 10 МЕ при помощи инфузомата со скоростью 125 мл/мин; проведение УБТ с установкой двухбаллонного внутриматочного и влагалищного катетеров Жуковского; наложение двустороннего кесетного шва в нижнем маточном сегменте (патент на изобретение № 2797734, дата регистрации 08.06.2023) [16], ректальное введение 800 мкг мизопростола; введение в мышцу матки в место разреза терлипрессина в дозе до 0,4 мг, разведенных до 10 мл 0,9% раствором NaCl; двустороннюю перевязку маточных сосудов.

Анамнестические сведения, данные об объеме кровопотери, мероприятиях для остановки ПРК, длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и послеродовом отделении, а также лабораторных показателях были получены путем выкопировки из историй родов. Уровень гемоглобина, тромбоцитов и гематокрит определяли на гематологическом анализаторе Mindray BC-6800 Plus на основе технологии SF Cube, уровень фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени — на автоматическом анализаторе гемостаза SYSMEX CS-1600 на основе технологии мультиволнового анализа. Объем кровопотери оценивали гравиметрическим методом путем взвешивания перевязочного материала и использования градуированных емкостей.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft; лицензия № BXXR006B092218 FAN11) с определением средней арифметической величин (M), ошибки средней величины (m), относительных (%) величин, р-критерия, критерия соответствия  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За 2019–2022 гг. в Перинатальном центре КОКБ им. С.В. Беляева родоразрешены 15 480 пациенток, через естественные родовые пути — 9708 (62,7%), путем операции КС — 5772 (37,3%). У 104 (0,67%) пациенток было диагностировано раннее ПРК, в том числе у 63 (0,65%) женщин — после ВР и у 41 (0,71%) — после операции КС.

Средний возраст менархе пациенток с ПРК составил  $13,11 \pm 1,20$  года, продолжительность менструального цикла —  $29,49 \pm 3,73$  дней, продолжительность менструации —  $4,89 \pm 0,82$  дня.

У большинства пациенток настоящая беременность была повторной. Число беременностей у каждой женщины составило  $1,96 \pm 2,25$ , число родов —  $1,26 \pm 1,68$ . Почти у каждой пятой — 19 (18,3%) в анамнезе было КС. Кровотечение при предыдущих родах имели 6 (5,8%) женщин.

Гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия) зарегистрированы у 12 (11,5%) пациенток. Сопутствующие экстрагенитальные заболевания встречались более чем у половины исследуемых — у 62 (59,6%). В структуре экстрагенитальных заболеваний доминировали сердечно-сосудистые

заболевания — 29 (27,9%), анемия — 26 (25,0%), сахарный диабет — 20 (19,3%), другие заболевания эндокринной системы — 23 (22,1%), заболевания мочевыводящих путей — 11 (10,6%), желудочно-кишечного тракта — 8 (7,7%), органов дыхания — 6 (5,8%), 3 (2,9%) пациентки имели ВИЧ. Каждая четвертая пациентка — 28 (26,9%) имела избыточную массу тела, каждая десятая — 14 (13,5%) страдала ожирением. Нормальную массу тела имели 58 (55,8%) исследуемых, а 4 (3,8%) женщины страдали дефицитом массы тела. Наиболее значимые факторы риска ПРК представлены на рис. 1.

У 70 (67,3%) пациенток с ПРК выявлены значимые факторы риска ПРК: плотное прикрепление плаценты — у 19 (18,3%), рубец на матке после КС — у 19 (18,3%), многоводие — у 16 (15,4%), гипотония матки во время операции КС — у 14 (13,5%), крупный плод — у 9 (8,7%). Предлежание плаценты зарегистрировано у 4 (3,8%) пациенток, многоплодная беременность — у 3 (2,9%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — у 3 (2,9%), вращение плаценты — у 2 (1,9%). Следует обратить внимание на то, что у 34 (32,7%) пациенток явных факторов риска ПРК не установлено. Индукция родов проводилась только при ВР и имела место у 44 женщин, что составило 42,3% от всех женщин с ПРК или 69,8% от женщин с ВР. Нейроаксиальная анальгезия проводилась в 80 (76,9%) случаях: при ВР — у 47 (74,6%), при КС — у 33 (80,5%) ( $\chi^2 = 0,500$ ;  $p = 0,738$ ).

Оценка лабораторных показателей у обследованных пациенток накануне родоразрешения и после остановки кровотечения, несмотря на проводимые мероприятия, выявила достоверное снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов, фибриногена, гематокрита. При этом значение активированного частичного тромбопластинового времени статистически значимо не изменялось (табл. 1).

Объем кровопотери у пациенток с ПРК после КС составил  $1218,29 \pm 728,15$  мл, что было достоверно больше, чем при ПРК после ВР —  $784,12 \pm 304,44$  мл ( $p < 0,001$ ).

Частота применения отдельных методов остановки ПРК у пациенток после ВР и КС представлена в табл. 2. У пациенток после ВР утеротоническая терапия ПРК была ограничена использованием только окситоцина, в то время как после КС дополнительно к окситоцину вводили мизопропрост у 26 (63,4%) пациенток ( $\chi^2 = 55,3$ ;  $p < 0,0001$ ) и терлипессин — у 13 (12,5%) ( $\chi^2 = 22,8$ ;  $p < 0,001$ ). Частота использования УБТ составила 28 (44,4%) случаев после ВР и 27 (65,9%) — после КС ( $\chi^2 = 4,600$ ;  $p = 0,142$ ). Наложение компрессионных швов на матку проводилось у 12 (29,3%) пациенток после КС и у 3 (2,9%) родильниц

Рис. 1. Частота наиболее значимых факторов риска у женщин с ПРК

Fig. 1. Rate of the most significant risk factors in women with postpartum haemorrhage

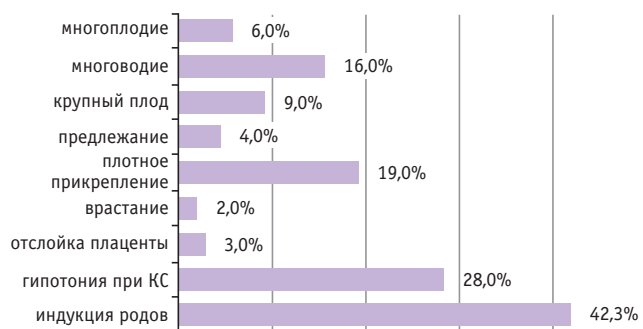


Таблица 1 / Table 1

Динамика лабораторных показателей до и после родоразрешения у пациенток с ПРК  
Changes in laboratory results before and after delivery in patients with postpartum haemorrhage

Показатель	До родов	После родов	p
Гемоглобин, г/л	111,03 ± 13,01	89,48 ± 13,57	< 0,0011
Гематокрит, %	33,57 ± 4,22	26,75 ± 4,05	< 0,001
Тромбоциты, тыс.	229,46 ± 71,03	207,29 ± 69,13	0,024
Фибриноген, г/л	3,79 ± 0,64	3,32 ± 0,98	< 0,001
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	28,57 ± 1,91	29,33 ± 4,02	0,083

Таблица 2 / Table 2

Частота применения отдельных методов остановки ПРК, n (%)  
Frequency of use of certain methods of postpartum haemorrhage arrest, n (%)

Метод	ВР n = 63	КС n = 41	$\chi^2$	p
Введение окситоцина	63 (100%)	41 (100%)	—	
Введение мизопростола	0	26 (63,4%)	55,3	< 0,001
Введение терлипессина	0	13 (12,5%)	22,8	< 0,001
УБТ	28 (44,4%)	27 (65,9%)	4,6	0,142
Наложение компрессионных швов	3 (4,8%)	12 (29,3%)	2,8	0,001
Перевязка маточных сосудов	3 (4,8%)	14 (34,1%)	15,83	0,001
Гистерэктомия	0	4 (9,8%)	1,8	0,013

после ВР ( $\chi^2 = 2,800$ ;  $p = 0,001$ ). Перевязка маточных сосудов проведена у 14 (34,1%) пациенток с ПРК после КС. Гистерэктомия проведена только у 4 (9,8%) родильниц после КС и отсутствовала у пациенток с ПРК после ВР.

Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии пациенток после ВР была достоверно меньше, чем после КС, —  $1,19 \pm 0,53$  и  $1,46 \pm 0,73$  дня ( $p = 0,031$ ), а продолжительность пребывания в послеродовом отделении не имела статистически значимых отличий —  $3,80 \pm 1,33$  и  $3,87 \pm 2,52$  дня соответственно ( $p = 0,854$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что частота послеродовых кровотечений в стационаре III группы значительно меньше общепопуляционных показателей и составляет 0,67%. По данным систематического обзора S. Feduniw и соавт. (2020), распространенность ПРК в различных популяциях составляет от 1,2% до 12,5% [17].

Нами было выявлено, что пациентки с ПРК имели высокую частоту экстрагенитальных заболеваний, среди которых



значимое место занимали избыток массы тела и ожирение (44,2%) и анемия (25%). Анемия является общепризнанным фактором риска ПРК. По данным ретроспективного исследования D.V. Ehrenthal и соавт., которое включало 59 282 пациенток, установлено, что риск ПРК возрастает с увеличением степени тяжести анемии [18]. По данным метаанализа H.V. Ende и соавт., наличие ожирения не ассоциировано с увеличением риска ПРК [19]. Большая доля тучных женщин среди пациенток с ПРК лишь отражает общепопуляционную распространенность ожирения. В США, по данным C.V. Paredes и соавт., 50% беременных имеют избыток массы тела или ожирение [20].

Такие факторы риска, как предлежание и вращение плаценты, многоплодная беременность, в нашем исследовании наблюдались в единичных случаях, в то время как в других более ранних исследованиях, например, M.S. Kramer и соавт. [21], их вклад был более значим. Данный факт может быть обусловлен обязательной стратификацией факторов риска у пациенток, поступающих в стационар высокого риска, и проведением соответствующих профилактических мероприятий.

По нашим данным, доля преждевременных родов у пациенток с ПРК была незначительной и преждевременно были родоразрешены только 9 (8,7%) пациенток с ПРК. Г.В. Каменских и соавт. показали, что преждевременные роды сопряжены с риском кровотечения [22]. Доминирующими причинами массивной кровопотери при очень ранних и ранних преждевременных родах являются предлежание плаценты с аномалией ее инвазии и гипотония матки, что оставляет ресурс для выбора превентивных и лечебных мер. В нашем исследовании у пациенток с преждевременными родами причинами ПРК явились преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — 2 случая, вращение плаценты — 1, гипотония матки во время КС — 2. В 4 случаях у пациенток с преждевременными родами явных факторов риска не выявлено.

Наиболее значимым фактором риска ПРК при ВР в нашем наблюдении явилась индукция родов, проведенная более чем у половины пациенток. В исследовании В.Е. Радзинского и соавт. было отмечено, что использование мифепристона повышает вероятность клинически значимой кровопотери [23]. Следует признать, что строгий отбор пациенток и тщательное определение показаний к индукции можно считать резервом снижения частоты ПРК.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у каждой третьей пациентки явных факторов риска ПРК не установлено, что подтверждает тезис о том, что акушерские кровотечения часто происходят не у тех пациенток, у которых мы их ожидаем, и свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска факторов риска ПРК.

Достоверное снижение после родов уровня гемоглобина, тромбоцитов, фибриногена, показателя гематокрита логично объясняется кровопотерей. Отсутствие статистически значимых изменений наиболее чувствительного показателя свер-

тываемости крови — активированного частичного тромбопластинового времени — может свидетельствовать о своевременном и адекватном восполнении кровопотери.

УБТ применялась почти у половины женщин с ПРК после ВР и у 2/3 пациенток с ПРК после КС. УБТ считается одной из современных технологий для контроля ПРК и предотвращения гистерэктомии [24], регламентирована клиническими рекомендациями многих профессиональных мировых сообществ, в том числе российскими клиническими рекомендациями [8, 25].

Проведенное исследование наглядно продемонстрировало, что применение существующего локального пошагового алгоритма остановки ПРК после ВР, основанного на внутривенном введении окситоцина и проведении УБТ двухбаллонным катетером Жуковского, позволяет в 95,2% случаев избежать лапаротомии. При неудаче этого подхода проведение лапаротомии с последующей перевязкой маточных сосудов и наложением компрессионного шва на матку позволяет избежать гистерэктомии в 100% случаев.

Применение локального пошагового алгоритма остановки ПРК при КС, который включал внутривенное введение окситоцина, УБТ двухбаллонным катетером Жуковского, ректальное введение мизопростала, внутриматочное введение терлипессина и комплексный хирургический гемостаз: перевязку маточных сосудов и компрессионный шов на матку по авторской методике, позволяет в 90,2% случаев избежать гистерэктомии.

Систематический обзор и метаанализ, проведенные S. Suarez и соавт., включавшие 91 исследование и 4729 женщин, продемонстрировали несколько меньшую эффективность тампонады матки — 85,9% (95% ДИ 83,9–87,9%): при КС — 81,7%, при ВР — 87,0%, возможно, обусловленную изолированным применением этого метода или использованием только маточного модуля [24].

По данным нашего исследования, ПРК после КС в сравнении с ВР отличает больший объем кровопотери и в связи с этим более частое применение утеротоников резерва (мизопростала и терлипессина). В многоцентровом когортном исследовании Terli-Bleed убедительно продемонстрированы преимущества локального применения терлипессина, вводимого в толщу миометрия, для снижения объема интраоперационной кровопотери при отсутствии влияния на систему гемостаза [26, 27].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что частота ПРК в стационаре III уровня составляет 0,67% и значимо не различается при ВР и КС. Наиболее значимым фактором риска ПРК является индукция родов, но более трети женщин не имеют значимых факторов риска. Разработанные локальные пошаговые алгоритмы остановки ПРК высокоэффективны и позволяют избежать гистерэктомии при ВР в 100% случаев, при КС — в 90,2%.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Артымук Н.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Марочко Т.Ю. — обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Апресян С.В. — обзор публикаций по теме статьи; Артымук Д.А. — обзор публикаций по теме статьи; Шибельгут Н.М. — отбор, обследование и лечение пациентов; Батина Н.А. — отбор, обследование и лечение пациентов; Хлуденцова А.А. — сбор клинического материала.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Artyumuk, N.V. — development of research design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Marochko, T.Yu. — processing, analysis and interpretation of data, statistical processing of data, writing the text of the manuscript; Apresyan, S.V. — review of publications on the topic of the article; Artyumuk, D.A. — review of publications on the topic of the article; Shibelgut, N.M. — selection,

examination and treatment of patients; Batina, N.A. — selection, examination and treatment of patients; Khludentsova, A.A. — collection of clinical material.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.

## Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №309/к от 14.06.2023).

The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Kemerovo State Medical University (protocol No. 309/k of 14.06.2023).

## Об авторах / About the authors

Артымук Наталья Владимировна / Artyuk, N.V. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 7348-9673. <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>. E-mail: artyuk@gmail.com

Марочко Татьяна Юрьевна / Marochko, T.Yu. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 3077-5654. <https://orcid.org/0000-0001-5641-5246>. E-mail: marochko.2006.68@mail.ru

Апресян Сергей Владиславович / Apresyau, S.V. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 2097-9928. <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>. E-mail: sapresyan@mail.ru

Артымук Дмитрий Анатольевич / Artyuk, D.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0002-7099-4405>. E-mail: martynych98@mail.ru


Шибельгут Нонна Марковна / Shibelgut, N.M. — к. м. н., заместитель главного врача по акушерской помощи ГАУЗ «КОКБ им. С.В. Беляева». 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22. E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

Батина Наталья Анатольевна / Batina, N.A. — заведующая родовым отделением ГАУЗ «КОКБ им. С.В. Беляева». 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22. E-mail: batinan@inbox.ru

Хлуденцова Анна Александровна / Khludentsova, A.A. — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: hludentsovaanna@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Andrikopoulou M., D'Alton M.E. Postpartum hemorrhage: early identification challenges. *Semin. Perinatol.* 2019;43(1):11–17. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.11.003
- Evensen A., Anderson J.M., Fontaine P. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2017;95(7):442–449.
- Mavrides E., Allard S., Chandharan E. et al. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG An. Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2017;124(5):e106–e149. DOI: 10.1111/1471-0528.14178
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet. Gynecol.* 2017;130(4):168–186. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002351
- Russell R.T. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. *Hum. Fertil.* 2011;14(2):129–129. DOI: 10.3109/14647273.2010.529650
- Послеродовые кровотечения. Клинические рекомендации. М., 2021. Postpartum hemorrhage. Clinical recommendations. Moscow, 2021.
- Зиганшин А.М., Бекташева И.И., Мудров В.А. Утеротонические препараты в профилактике и лечении акушерского кровотечения. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021;70(1):77–88. Ziganshin A.M., Bektasheva I.I., Mudrov V.A. Uterotonic drugs in the prevention and treatment of obstetric bleeding. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2021;70(1):77–88. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55045>
- Ростовцев А.В., Александрович Ю.С., Рязанова О.В. и др. Утеротоническая терапия при гипотоническом послеродовом кровотечении. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022;19(6):97–105. Rostovtsev A.V., Aleksandrovich Yu.S., Ryazanova O.V. et al. terotonic therapy for hypotonic postpartum hemorrhage. *Bulletin of anesthesiology and resuscitation.* 2022;19(6):97–105. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-97-105
- Канцурова М.Р., Рымашевский А.Н., Волков А.Е. Обоснование применения нового компрессионного шва для остановки гипотонического кровотечения у родильниц. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(4):66–72. Kansurova M.R., Rymashevsky A.N., Volkov A.E. Rationale for the use of a new compression suture to stop hypotonic bleeding in puerperas. *Siberian Medical Review.* 2022;(4):66–72. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-66-72
- Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Артымук Д.А. Эффективность управляемой баллонной тампонады в лечении послеродовых кровотечений. *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2021;(1):77–81. Artyuk N.V., Marochko T.Yu., Artyuk D.A. The effectiveness of controlled balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage. *Mother and Child in Kuzbass.* 2021;(1):77–81. DOI: 10.24411/2686-7338-2021-10009
- Бабажанова Ш.Д., Любчик А.С., Любчик Н.И. Эффективность использования управляемой баллонной тампонады для остановки послеродового атонического кровотечения. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2022;71(1):5–10. Babazhanova Sh.D., Lyubchich A.S., Lyubchich N.I. Efficiency of using controlled balloon tamponade to stop postpartum atonic bleeding. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2022;71(1):5–10. DOI: 10.17816/JOWD46050
- Ескараева А.Б., Ахметали А.С. Актуальные методы диагностики, ведения и лечения послеродового кровотечения. Использование транексамовой кислоты и маточной баллонной тампонады в системах здравоохранения стран СНГ. Лучшая исследовательская работа 2022: сборник статей III Международного научно-исследовательского конкурса, Пенза, 10 февраля 2022 года. Пенза, 2022:184–190. Eskaraeva A.B. Current methods of diagnosis, management and treatment of postpartum hemorrhage. The use of tranexamic acid and uterine balloon tamponade in healthcare systems of the CIS countries. Best research work 2022: collection of articles of the III International Research Competition, Penza, February 10, 2022. Penza, 2022:184–190.
- Magann E.F., Doherty D.A., Briery C.M. et al. Obstetric characteristics for a prolonged third stage of labor and risk for postpartum

- hemorrhage. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2008;65(3):201–205. DOI: 10.1159/000112227
14. Balki M., Downey K., Walker A. et al. Prophylactic administration of uterotonics to prevent postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery for arrest of labor: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2021;137(3):505–513. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004288
  15. Бектемир К.З., Шоонаева Н.Д. Послеродовое кровотечение — актуальная проблема в современном акушерстве. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана.* 2022;(4):131–136. Bektemir K.Z., Shoonayeva N.D. Postpartum hemorrhage — an actual problem in modern obstetrics. *Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan.* 2022;(4):131–136. DOI: 10.26104/NNTIK.2022.16.24.029
  16. Патент РФ 2797734, МПК А61В 17/42 (2006.01), А61М 25/10 (2013.01), А61М 3/00 (2006.01), А61К 38/095 (2019.01), А61Р 15/00 (2006.01). Способ профилактики послеродовых кровотечений при операции кесарева сечения у пациенток высокого риска (предлежание плаценты, несостоятельность рубца на матке): № 2023111344: заявл. 02.05.2023; опубл. 08.06.2023 / Артымук Н.В., Марочко Т.Ю., Колесникова Н.Б. и др. 3 с. RF patent 2797734, IPC A61B 17/42 (2006.01), A61M 25/10 (2013.01), A61M 3/00 (2006.01), A61K 38/095 (2019.01), A61P 15/00 (2006.01). A method for preventing postpartum hemorrhage during cesarean section in high-risk patients (placenta previa, uterine scar failure): No. 2023111344: Appl. 05/02/2023: publ. 06/08/2023 / Artymuk N.V., Marochko T.Yu., Kolesnikova N.B. et al. 3 p.
  17. Feduniw S., Warzecha D., Szymusik I., Wielgos M. Epidemiology, prevention and management of early postpartum hemorrhage — a systematic review. *Ginekol. Pol.* 2020;91(1):38–44. DOI: 10.5603/GP.2020.0009
  18. Ehrental D.B., Chichester M.L., Cole O.S., Jiang X. Maternal risk factors for peripartum transfusion. *J. Womens Health (Larchmt).* 2012;21(7):792–797.
  19. Ende H.B., Lozada M.J., Chestnut D.H. et al. Risk factors for atonic postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2021;137(2):305–323. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004228
  20. Paredes C., Hsu R.C., Tong A., Johnson J.R. Obesity and pregnancy. *Neoreviews.* 2021;22(2):e78–e87. DOI: 10.1542/neo.22-2-e78
  21. Kramer M.S., Berg C., Abenhaim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013;209:1–7.
  22. Каменских Г.В., Новикова В.А. возможности прогнозирования кровотечения у женщин с преждевременными родами. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2019;(2):63–73. Kamenskikh G.V., Novikova V.A. The possibilities of predicting bleeding in women with premature birth. *Scientific review. Medical sciences.* 2019;(2):63–73.
  23. Радзинский В.Е., Доронина О.К., Старцева Н.М. и др. Индукция родов мифепристоном и интрацервикальным баллонным катетером. *Вестник КазНМУ.* 2022;(2):103–114. Radzinsky V.E., Doronina O.K., Startseva N.M. et al. Induction of labor with mifepristone and intracervical balloon catheter. *Bulletin of KazNMU.* 2022;(2):103–114.
  24. Suarez S., Conde-Agudelo A., Borovac-Pinheiro A. et al. Uterine balloon tamponade for the treatment of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(4):293.e1–293.e52. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1287
  25. Goffman D., Nathan L., Chazotte C. Obstetric hemorrhage: a global review. *Semin. Perinatol.* 2016;40(2):96–98. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.11.014
  26. Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А. и др. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть I. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):11–20. Raspopin Yu.S., Shifman E.M., Belinina A.A. et al. Efficiency and safety of terlipressin application during caesarian section in pregnant women with a high risk of bleeding: a multicenter comprehensive cohort study of Terli-Bleed. Part I. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(1):11–20. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-11-20
  27. Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А. и др. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть II. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):26–32. Raspopin Yu.S., Shifman E.M., Belinina A.A. et al. Efficiency and safety of terlipressin application during caesarian section in pregnant women with a high risk of bleeding: a multicenter comprehensive cohort study of Terli-Bleed. Part II. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(2):26–32. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-26-32 

Поступила / Received: 22.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 04.08.2023





# Состояние здоровья новорожденных у матерей с манифестацией SARS-CoV-2 инфекции в разные сроки беременности

А.А. Якубина ✉, А.Н. Аксёнов, И.И. Бочарова, А.А. Коссова, Е.Б. Ефимкова, Е.В. Дулаева

ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить состояния здоровья новорожденных у матерей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в разные сроки беременности.

**Дизайн:** проспективное когортное неконтролируемое исследование.

**Материал и методы.** Обследованы 162 новорождённых, родившихся у женщин, переболевших COVID-19 во время беременности и не имевших клинических проявлений заболевания к моменту родоразрешения. В 1-ю группу были включены 38 детей, матери которых перенесли COVID-19 в I триместре беременности; во 2-ю — 74 ребенка с манифестацией инфекции у матерей во II триместре; в 3-ю — 50 детей, матери которых заболели COVID-19 в III триместре.

**Результаты.** У детей 1-й и 3-й групп клинико-лабораторные проявления внутриутробной инфекции выявлены в 42,1 и 32% случаев, перинатальные поражения центральной нервной системы — в 15,8 и 36%, респираторные нарушения — в 10,4 и 20%, задержка внутриутробного развития — в 10,4 и 12% наблюдений соответственно. Наиболее частым патологическим состоянием новорожденных 2-й группы были преходящие нарушения углеводного обмена (32,4%). Врожденные пороки развития чаще отмечались у детей 1-й группы (15,8%).

**Обсуждение.** Анализ данных литературы и результатов нашего исследования диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния вируса SARS-CoV-2 на течение беременности и состояние здоровья новорожденных.

**Заключение.** При отсутствии статистически значимых различий в частоте патологических состояний у новорожденных выделенных групп их тяжесть была выше у детей, матери которых перенесли COVID-19 в I или III триместрах беременности, что подтверждается характером патологии, потребностью в переводе в профильные неонатальные отделения.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, COVID-19, беременность, новорожденные.

**Для цитирования:** Якубина А.А., Аксёнов А.Н., Бочарова И.И., Коссова А.А., Ефимкова Е.Б., Дулаева Е.В. Состояние здоровья новорожденных у матерей с манифестацией SARS-CoV-2 инфекции в разные сроки беременности. Доктор.Ру. 2023;22(5):20–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-20-25



# The Health Status of Newborns in Mothers with the Manifestation of SARS-CoV-2 Infection at Different Gestation Period

A.A. Yakubina ✉, A.N. Aksenov, I.I. Bocharova, A.A. Kossova, E.B. Efimkova, E.V. Dulaeva

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22a Pokrovka Str., Moscow, Russian Federation 101000

## ABSTRACT

**Aim:** to study the health status of newborns in mothers who have undergone a new coronavirus infection (NCI, COVID-19) at different gestation period.

**Design:** a prospective cohort uncontrolled study.

**Materials and methods.** 162 newborns were examined, born to women who had had NCI during pregnancy and had no clinical manifestations of the disease at the time of delivery. Group 1 included 38 children whose mothers had NCI in the 1<sup>st</sup> trimester of pregnancy; group 2 — 74 children with the manifestation of infection in mothers in the 2<sup>nd</sup> trimester; group 3 — 50 children whose mothers had NCI in the 3<sup>rd</sup> trimester.

**Results.** In children of groups 1 and 3, clinical and laboratory manifestations of intrauterine infection were detected in 42.1% and 32% of cases, perinatal lesions of the central nervous system (CNS) 15.8% and 36%, respectively, respiratory disorders — 10.4% and 20%, intrauterine development delay (IVD) in 10.4% and 12% of cases. The most frequent pathological condition of group 2 newborns was transient disorders of carbohydrate metabolism — 32.4%. Congenital malformations were more common in children of group 1, 15.8%.

**Discussion.** The analysis of the literature data and the results of our study dictates the need for further study of the mechanisms of influence of the SARS-CoV-2 virus on the course of pregnancy and the health of newborns.

**Conclusion.** In the absence of statistically significant differences in the frequency of pathological conditions in newborns of the selected groups, their severity was higher in children whose mothers underwent NCI in the 1<sup>st</sup> or 3<sup>rd</sup> trimesters of pregnancy, which is confirmed by the nature of the pathology, the need for transfer to specialized neonatal units.

**Keywords:** new coronavirus infection, COVID-19, pregnancy, newborns.

**For citation:** Yakubina A.A., Aksenov A.N., Bocharova I.I., Kossova A.A., Efimkova E.B., Dulaeva E.V. The health status of newborns in mothers with the manifestation of SARS-CoV-2 infection at different gestation period. Doctor.Ru. 2023;22(5):20–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-20-25

✉ Якубина Анна Александровна / Yakubina, A.A. — E-mail: kitten\_nutik@mail.ru

В настоящее время одной из наиболее актуальных мировых проблем является инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, которая сегодня приобретает не только медицинское, но и социальное значение. 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции. Одним из важнейших и волнующих мировое сообщество вопросов является потенциальный вклад этой инфекции в формирование здоровья потомства. В связи с этим в качестве приоритетных рассматриваются научные исследования, посвященные изучению влияния COVID-19 на репродукцию, течение беременности, развитие плода и состояние новорожденного.

Крупномасштабный метаанализ, проведенный в 2021 г., включивший 128 176 небеременных женщин и 10 000 беременных с подтвержденными случаями заболевания COVID-19, показал, что для беременных пациенток характерны те же клинические проявления COVID-19, что и у небеременных женщин. Наиболее часто диагностируемым симптомом (89% случаев) у беременных явилась пневмония. Следует обратить особое внимание на более высокие показатели витальных нарушений и летальности в группе беременных женщин по сравнению с небеременными [1].

Первоначальные данные свидетельствовали об отсутствии увеличения частоты врожденных пороков развития у плода и осложнений беременности у женщин, которые перенесли COVID-19 в I триместре [2], в то же время у переболевших на более поздних сроках гестации увеличивалась частота преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, перинатальных потерь [3–5].

В настоящее время опубликованы результаты исследования о выявленных изменениях в плацентах после перенесенной COVID-19 вне зависимости от срока манифестации инфекции. К ним относятся децидуальные и тромботические васкулопатии, аваскулярные ворсины, отложения периворсинкового фибрина, межворсинковые тромбы и инфаркты ворсин, воспалительные изменения (виллит и интервиллузит), которые приводят к уменьшению перфузии крови в ворсинах плаценты, развитию хронической гипоксии плода и могут быть причиной возникновения инфекционно-воспалительного заболевания у новорожденного [6]. Последние данные свидетельствуют о том, что даже бессимптомное течение COVID-19 у беременной не исключает развития осложнений гестационного процесса и патологии фетоплацентарного комплекса (ФПК) [7]. Вопрос о трансплацентарной передаче вируса SARS-CoV-2 до сих пор обсуждается мировым сообществом, учитывая противоречивость имеющихся научных данных [8–13].

Представленные в литературе метаанализы о состоянии здоровья детей, рожденных у матерей с COVID-19, демонстрируют высокую частоту преждевременных родов (35,3%) и связанных с этим респираторных нарушений у новорожденных [14, 15], которые требуют госпитализации в отделение интенсивной терапии [16]. Вертикальная передача вируса от матери новорожденному не превышает 8% наблюдений, а в случае заражения SARS-CoV-2 новорожденные переносят инфекцию бессимптомно [17]. В некоторых исследованиях тяжесть состояния детей связывают с воспалительными изменениями в плаценте, вызвавшими фетоплацентарную недостаточность (ФПН) и снижение барьерной функции, васкулопатией на фоне гиперкоагуляции и тромботических изменений у матери, что приводит к гипоксии и инфицированию плода и развитию патологических состояний у новорожденного [18, 19].

Таким образом, беременные, инфицированные SARS-CoV-2, имеют высокий риск рождения детей с перинатальной пато-

логией. Учитывая немногочисленные данные литературы о состоянии здоровья новорожденных у матерей с манифестацией COVID-19 в разные сроки беременности, необходимо проведение дальнейших исследований для определения механизмов влияния COVID-19 на беременность, плаценту и связанные с этим осложнения у плода и новорожденного.

**Цель исследования** — изучить состояние здоровья новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные сроки беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка состояния здоровья в раннем неонатальном периоде 162 новорожденных, родившихся у женщин, переболевших COVID-19 во время беременности и не имевших клинических проявлений заболевания к моменту родоразрешения. Все новорожденные были разделены на три группы в зависимости от сроков манифестации инфекции у матери. В 1-ю группу были включены 38 детей, матери которых перенесли COVID-19 в I триместре беременности; во 2-ю группу вошли 74 ребенка, родившихся у матерей с манифестацией инфекции во II триместре беременности; 3-ю группу составили 50 новорожденных, матери которых заболели COVID-19 в III триместре беременности.

Обследование детей включало выявление патологических состояний путем анализа клинико-анамнестических данных, результатов лабораторного и инструментального исследований.

В основу математической обработки материала положены методы медицинской статистики. Группы сравнивали с помощью непараметрических критериев (точный критерий Фишера,  $\chi^2$ ) и определения отношения шансов. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Вычисления проводили с использованием пакета стандартных и оригинальных статистических программ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 152 (93,8%) беременных отмечалось легкое течение заболевания, клинически проявляющееся гипертермией, кашлем, катаральными явлениями; 10 (6,2%) женщин переболели COVID-19 в среднетяжелой форме в виде одно- или двусторонней пневмонии, потребовавшей стационарного лечения. У подавляющего большинства матерей (92,6%) беременность протекала с осложнениями (табл. 1), наиболее частыми из них были угроза прерывания беременности (37%), гестационный сахарный диабет (ГСД) (32,1%), инфекционно-воспалительные заболевания (31,5%), анемия (25,9%), ранний токсикоз (23,4%) и ФПН (14,8%).

ГСД чаще встречался у пациенток 1-й и 2-й групп по сравнению с беременными 3-й группы (табл. 1). Более чем у трети пациенток имела место угроза прерывания беременности, причем наиболее часто это осложнение гестации отмечалось в 3-й группе. Ранний токсикоз встречался чаще у беременных 1-й и 2-й групп по сравнению с 3-й группой. Вопрос о сочетании влияния раннего токсикоза и SARS-CoV-2 на формирование и функционирование ФПК требует проведения дополнительных исследований. Инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности статистически значимо чаще диагностировались у матерей 2-й и 3-й групп по сравнению с пациентками 1-й группы. Анемия в 5–7 раз чаще выявлялась у женщин, перенесших COVID-19 во II и III триместрах беременности, по сравнению с пациентками, заболевшими в I триместре. ФПН имела место в 14,8% наблюдений, причем статистически значимо

Осложнения гестации у беременных  
Gestational complications in pregnant women

Осложнения беременности	1-я группа (n = 38)		2-я группа (n = 74)		3-я группа (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ГСД	12	31,5	30	40,5	10 <sup>+</sup>	20,0
Угроза прерывания	14	36,8	20	27,0	26 <sup>+</sup>	52,0
Ранний токсикоз	10	26,3	22	29,7	6 <sup>+</sup>	12,0
Инфекционно-воспалительные заболевания	4	10,4	29*	39,1	18*	36,0
Анемия	2	5,2	28*	37,8	12*	24,0
ФПН	8 <sup>+</sup>	21,0	4	5,4	12 <sup>+</sup>	24,0
Гестационная артериальная гипертензия	2	5,2	6	8,1	0	0
Холестатический гепатоз беременных	0	0	2	2,7	2	4,0
Преждевременные роды	4 <sup>+</sup>	10,5	0	0	4 <sup>+</sup>	8,0

Примечание.  $p < 0,05$ : по сравнению с \*1-й группой, со <sup>+</sup>2-й группой.

Note.  $p < 0.05$ : vs. \*group 1, vs. <sup>+</sup>group 2.

чаще это осложнение отмечалось у беременных 1-й и 3-й групп по сравнению с пациентками 2-й группы. Гестационная артериальная гипертензия и холестатические гепатозы беременных встречались в единичных наблюдениях, их частота не имела статистически значимых различий у пациенток 3 групп.

В целом, частота гестационных осложнений у беременных с COVID-19 не имела статистически значимых различий в зависимости от сроков манифестации заболевания. Однако при более раннем инфицировании SARS-CoV-2 чаще отмечались такие осложнения, как угроза прерывания, ГСД, ранний токсикоз, ФПН, что, по-видимому, связано с формированием васкулопатий в системе ФПК в эти сроки гестации. Позднее инфицирование беременной было сопряжено с высокой частотой инфекционно-воспалительных заболеваний, угрозы преждевременных родов, анемии, ФПН, которые были следствием воспалительных изменений в плаценте в сочета-

нии с неблагоприятным воздействием вируса на иммунную систему матери и присоединением сопутствующих инфекционных заболеваний.

Роды были самопроизвольными в 108 (66,7%) наблюдениях, путем операции кесарева сечения были родоразрешены 54 (33,3%) пациентки, из них в 8 (14,8%) случаях она была проведена в экстренном порядке в связи со слабостью родовой деятельности или прогрессирующей ФПН. Преждевременные роды регистрировались только у пациенток 1-й и 3-й групп с частотой 10,5% и 8% соответственно, основной причиной которых у пациенток с COVID-19 в нашем исследовании явилась прогрессирующая ФПН.

При анализе состояния здоровья новорожденных выделенных групп (табл. 2) установлено, что частота патологических состояний составила от 59,4% до 64,0% и не имела статистически значимых различий в зависимости от сроков манифестации заболевания у матери.

Патологические состояния у новорожденных (по группам)  
Pathological conditions in newborns (in groups)

Патологические состояния	1-я группа (n = 38)		2-я группа (n = 74)		3-я группа (n = 50)	
	абс.	%	абс.	абс.	%	абс.
Родились больными и заболели	24	63,1	44	59,4	32	64,0
Преходящие нарушения углеводного обмена у плода и новорожденного	12	31,5	24	32,4	10	20,0
Задержка внутриутробного роста и недостаточность питания	4	10,4*	0	0	6	12,0*
Гипоксия и асфиксия при рождении	8	21,0	6	8,1	12	24,0*
Перинатальное поражение центральной нервной системы	6	15,8	4	5,4	18	36,0*
Дыхательная недостаточность	4	10,4*	0	0	10	20,0*
Внутриутробная инфекция	16	42,1*	6	8,1	16	32,0*
Врожденные пороки развития	6	15,8*	2	2,7	4	8,0
Необходимость в этапном лечении	8	21,0*	2	2,7	8	16,0*

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению со 2-й группой.

Note. \* $p < 0.05$  vs. group 2.



Одними из основных патологических состояний в раннем неонатальном периоде были преходящие нарушения углеводного обмена с преобладанием этой патологии в 1-й и 2-й группах (табл. 2), что коррелирует с более высокой частотой ГСД у матерей. Задержка внутриутробного роста и недостаточность питания имели место только у новорожденных 1-й и 3-й групп и коррелировали с ФПН. Перинатальные поражения центральной нервной системы, обусловленные в основном перенесенной гипоксией и асфиксией, чаще отмечались у детей 3-й группы по сравнению с новорожденными 1-й и 2-й групп. Симптомы дыхательной недостаточности на фоне течения респираторного дистресс-синдрома, транзиторного тахипноэ и врожденной пневмонии имели место только у новорожденных 1-й и 3-й групп и коррелировали с угрозой прерывания беременности, ФПН и частотой преждевременных родов. Клинико-лабораторные симптомы внутриутробной инфекции достоверно чаще выявлялись у новорожденных 1-й и 3-й групп по сравнению с детьми 2-й группы. Наибольшая частота врожденных пороков развития имела место у детей, чьи матери перенесли COVID-19 в I триместре беременности, они в основном были представлены врожденными пороками сердца и почек.

Необходимость проведения этапного лечения в профильных неонатальных стационарах была выше у новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 в I или III триместрах беременности (табл. 2), что свидетельствует о более серьезных нарушениях в состоянии их здоровья и потребности в более длительном лечении и реабилитации по сравнению с детьми от матерей, переболевших COVID-19 во II триместре.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что Всемирная организация здравоохранения официально объявила о завершении пандемии COVID-19, научные исследования, направленные на анализ характеристик вируса SARS-CoV-2 и его влияния на организм человека, продолжаются. Изучение воздействия COVID-19 на репродуктивное здоровье, течение беременности и состояние новорожденного сохраняет свою актуальность для врачей акушеров и неонатологов.

По данным многочисленных обзоров, у беременных COVID-19 чаще протекает бессимптомно или в легкой форме, а клинические проявления такие же, как и у небеременных женщин [1, 21, 22], что было подтверждено в нашем исследовании. Во всем мире зафиксировано, что беременные женщины, которые заболели COVID-19 и находились в острой стадии заболевания, имели высокий риск госпитализации в отделения интенсивной терапии и развития таких осложнений гестации, как преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, развитие ФПН и преэклампсии, которые способствовали увеличению частоты оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения [23]. По нашим данным, у женщин, переболевших COVID-19 в разные сроки беременности и не имеющих клинических проявлений инфекции к моменту родов, также отмечалась высокая частота угрозы прерывания беременности или преждевременных родов (52%). Частота преждевременных родов у женщин, которые переболели COVID-19 в I и III триместрах беременности, была сопоставима с общепопуляционным значением, однако во всех случаях причиной досрочного родоразрешения была прогрессирующая ФПН.

Наиболее частое развитие ФПН у женщин, которые перенесли COVID-19 в I и III триместрах, можно объяснить, с одной стороны, более высоким уровнем ко-экспрессии рецепторов

для SARS-CoV-2 в клетках плаценты в I триместре беременности [20]; с другой стороны — воспалительными изменениями в плаценте, характерными для COVID-19 и приводящими к нарушению функционирования ФПК, которые, по данным литературы, чаще возникают в III триместре беременности [24]. Частота ФПН в нашем исследовании коррелировала с задержкой внутриутробного роста новорожденного.

Мы выявили значимое увеличение частоты развития ГСД у женщин, которые переболели COVID-19 в I и II триместрах беременности, и рождение у них детей с признаками диабетической фетопатии и/или гипогликемией. Эти данные не исключают возможного влияния SARS-CoV-2 на углеводный обмен у беременных женщин. Описаны случаи манифестации сахарного диабета на фоне инфицирования SARS-CoV-2 [25], что может быть связано с прямым цитолитическим повреждением бета-клеток поджелудочной железы, учитывая высокую экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 в перипитах микроциркуляторного русла поджелудочной железы, на клетках протоков и бета-клетках [26]. Помимо прямого, возможно и опосредованное повреждающее действие за счет повышения активности ангиотензина II, которое возникает в связи со снижением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 ввиду его связывания с вирусными вирионами, что ведет к подавлению секреции инсулина бета-клетками островков поджелудочной железы [27]. Нельзя исключать и того, что инфицирование SARS-CoV-2 может быть триггером для развития сахарного диабета.

Как показали наши исследования, анемия значимо чаще встречалась у женщин, которые перенесли COVID-19 во II (37,8%) и III (24,0%) триместрах. Анемия является одним из самых распространенных осложнений гестации, её частота варьирует от 15 до 30%, причем около 90% — это железодефицитные анемии. Понятно, что присоединение инфекции может ещё более отрицательно сказаться на состоянии системы крови. По данным литературы, существует несколько причин развития этого патологического состояния во время течения COVID-19 и в постковидный период. Во-первых, как доказали китайские ученые, вирус SARS-CoV-2 может атаковать 1-б-цепь гемоглобина, что приводит к снижению объема эритроцитов [28]. Во-вторых, при COVID-19, особенно тяжелого течения, характерно полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, легочных артерий и вен со сладжами эритроцитов, фибриновыми тромбами и периваскулярными кровоизлияниями, которые стимулируют разрушение эритроцитов. В-третьих, COVID-19 нарушает метаболизм железа, утяжеляет течение железодефицитной анемии, усиливает гемосидероз тканей легких вследствие пропотевания эритроцитов (микроцитов) через капилляры и последующего их цитолиза. При инфекционном заболевании также отмечается повышение уровня белков острой фазы, которые приводят к разрушению эритроцитов [29]. Нельзя забывать и о латентном дефиците железа, который может повышать риск тяжелого течения COVID-19 у беременных [30]. В связи с вышесказанным можно заключить, что развитие анемии связано не только с повышением потребности в железе с увеличением срока гестации и наличием хронических заболеваний у беременных, но и с более сложными механизмами воздействия вируса SARS-CoV-2 и течением самой инфекции на эритроциты.

Частота патологических состояний в нашем исследовании у новорожденных не имела значимых различий в зависимости от срока манифестации COVID-19 у матери. Однако Ю.А. Косолапова и соавт. сообщили о более высокой частоте

перинатальных осложнений у детей, матери которых перенесли COVID-19 в I триместре [31]. Обращает на себя внимание высокая частота внутриутробной инфекции у детей, матери которых перенесли COVID-19 в I и III триместрах. В их основе могут лежать структурные и функциональные нарушения плаценты, вызываемые SARS-CoV-2, в сочетании с сопутствующими инфекционно-воспалительными заболеваниями у матери. Достаточно высокая частота врожденных пороков развития у новорожденных, чьи матери переболели в I триместре, требует проведения дальнейших исследований для уточнения причины их формирования, учитывая отсутствие убедительных данных о тератогенности вируса SARS-CoV-2 на сегодняшний день.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота гестационных осложнений у беременных с COVID-19 не имеет статистически значимых различий в зависимости от сроков манифестации заболевания. Однако более раннее инфицирование SARS-CoV-2 способствует развитию таких осложнений, как ГСД (до 40,5%), угроза прерывания беремен-

ности (36,8%), ранний токсикоз (29,7%), ФПН (21%). Позднее инфицирование беременной сопряжено с высокой частотой угрозы преждевременных родов (52%), инфекционно-воспалительных заболеваний (36%), анемии (24%), ФПН (24%).

Наиболее выраженные нарушения ФПК в виде декомпенсированной ФПН отмечаются у беременных с перенесенной COVID-19 в I или III триместрах беременности, которая в 21 и 16% наблюдений соответственно является показанием для досрочного родоразрешения. При отсутствии различий в частоте патологических состояний у новорожденных в зависимости от сроков манифестации COVID-19 у матерей их тяжесть выше у новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 в I или III триместрах беременности, что подтверждается более высокой частотой таких заболеваний, как внутриутробная инфекция (42,1%), перинатальные повреждения центральной нервной системы (36%), задержка внутриутробного роста и недостаточность питания (12%), дыхательная недостаточность (20%), врожденные пороки развития (15,8%), для лечения которых достоверно чаще требуется перевод детей в профильные неонатальные отделения.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Якубина А.А. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Аксёнов А.Н. — разработка концепции и дизайна статьи; Бочарова И.И. — разработка дизайна статьи, проверка и редактирование текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Коссова А.А. — сбор клинического материала, подбор статей и литературных данных по теме статьи; Ефимкова Е.Б. — проверка и редактирование текста рукописи; Дулаева Е.В. — анализ литературных данных по теме статьи, обработка и интерпретация полученных результатов.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yakubina A.A. — collection of clinical material, processing, analysis and interpretation of data, statistical data processing, writing the text of the manuscript; Aksenov A.N. — development of the concept and design of the article; Bocharova I.I. — development of the design of the article, verification and editing of the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Kossova A.A. — collection of clinical material, selection of articles and literary data on the topic of the article; Efimkova E.B. — checking and editing the text of the manuscript; Dulaeva E.V. — analysis of literary data on the topic of the article, processing and interpretation of the results obtained.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.

### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.  
The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

### Об авторах / About the authors

Якубина Анна Александровна / Yakubina, A.A. — младший научный сотрудник отделения неонатологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 8781-1377. <https://orcid.org/0000-0002-6246-5546>. E-mail: kitten\_nutik@mail.ru

Аксёнов Анатолий Николаевич / Aksenov, A.N. — к. м. н., руководитель отделения неонатологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. <https://orcid.org/0000-0002-6362-4908>. E-mail: detskije@yandex.ru

Бочарова Ирина Ивановна / Bocharova, I.I. — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неонатологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. eLIBRARY.RU SPIN: 4347-8596. <https://orcid.org/0000-0002-5486-9794>. E-mail: 567891@mail.ru

Коссова Анастасия Андреевна / Kossova, A.A. — младший научный сотрудник отделения неонатологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 5292-4282. <https://orcid.org/0000-0002-7388-3671>. E-mail: siyal2@yandex.ru

Ефимкова Екатерина Борисовна / Efimkova, E.B. — к. м. н., ведущий научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 8035-8731. <https://orcid.org/0000-0002-4325-0654>. E-mail: katerinabrandt@yahoo.ru

Дулаева Елена Валерьевна / Dulaeva, E.V. — к. м. н., научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. eLIBRARY.RU SPIN: 9982-3758. <https://orcid.org/0000-0002-9813-057X>. E-mail: ev\_rjazantseva@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2021;31(5):1–16. DOI: 10.1002/rmv.2208
- la Cour Freiesleben N., Egerup P., Hviid K.V.R. et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Human Reprod.* 2021;36(1):40–47. DOI: 10.1093/humrep/deaa311
- Api O., Sen C., Debska M. et al. Clinical management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: recommendations of WAPM-World Association of Perinatal Medicine. *J. Perinatal Med.* 2020;48(9):857–866. DOI: 10.1515/jpm-2020-0265
- Zimmermann P., Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2020;39(6):469–477. DOI: 10.1097/INF.0000000000002700
- Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология.* 2021;(2):48–54. Belokrinitskaya T.E., Artyuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of the new COVID-19 coronavirus infection in pregnant women in Siberia and the Far East. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;(2):48–54. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2021.2.48-54
- Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2020;(12):44–52. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;(12):44–52. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2020.12.44-52
- Biringer K., Sivakova J., Marcinek J. et al. Placental pathology concerning sudden foetal demise in SARS-CoV-2 positive asymptomatic pregnant female. *Biomedical papers of the medical faculty of the university palacky, Olomouc, Czechoslovakia.* 2021;165(3):328–331. DOI: 10.5507/bp.2021.044
- Patanè L., Morotti D., Giunta M.R. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020;2(3):100145. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145
- Goh X.L., Low Y.F., Ng C.H. et al. Incidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: a meta-analysis. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* Ed. 2021;106(1):112–113. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319791
- Chen H., Guo J., Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395(10 226):809–815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
- Simões E Silva A.C., Leal C.R.V. Is SARS-CoV-2 vertically transmitted? *Front. Pediatr.* 2020;8:276. DOI: 10.3389/fped.2020.00276
- Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020;11(1):3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6
- Jeganathan K., Paul A.B. Vertical transmission of SARS-CoV-2: a systematic review. *Obstet. Med.* 2021;15(2):91–98. DOI: 10.1177/1753495X211038157
- Chamseddine R.S., Wahbeh F., Chervenak F. et al. Pregnancy and neonatal outcomes in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *J. Pregnancy.* 2020;2020:4592450. DOI: 10.1155/2020/4592450
- Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(6):521–531. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
- Verma S., Bradshaw C., Auyeung N.S.F. et al. Outcomes of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2. *Pediatrics.* 2020;146(4):e2020005637. DOI: 10.1542/peds.2020-005637
- More K., Chawla D., Murki S. et al. Outcomes of neonates born to mothers with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — National Neonatology Forum (NNF) India COVID-19 Registry. *Indian Pediatrics.* 2021;58(6):525–531. DOI: 10.1007/s13312-021-2234-2
- Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S. et al. Placental pathology in COVID-19. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020;154(1):23–32. DOI: 10.1093/ajcp/aaqaa089
- Baud D., Greub G., Favre G. et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *J. Am. Med. Assoc.* 2020;323(21):2198–2200. DOI: 10.1001/jama.2020.7233
- Ezechukwu H.C., Shi J., Fowora M.A. et al. Fetoplacental transmission and placental response to SARS-CoV-2: evidence from the literature. *Fronto Medico* 2022;16(9):962937. DOI: 10.3389/fmed.2022.962937
- Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J. Reprod. Immun.* 2020;139:103122. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103122
- Khan M.M.A., Khan M.N., Mustagir M.G. et al. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *MedRxiv.* 2020. DOI: 10.1101/2020.03.31.20049304
- de Medeiros K.S., Sarmiento A.C.A., Costa A.P.F. et al. Consequences and implications of the coronavirus disease (COVID-19) on pregnancy and newborns: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2022;156(3):394–405. DOI: 10.1002/ijgo.14015
- Доброхотова Ю.Э., Гуменюк Л.Н., Пучкина Г.А., Михайличенко В.Ю. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19. *Акушерство и гинекология.* 2022;(3):32–38. Dobrokhotova Yu.E., Gumenyuk L.N., Puchkina G.A., Mikhailichenko V.Yu. Complications and outcomes of pregnancy in women with COVID-19. *Obstetrics and gynecology.* 2022;(3):32–38. (in Russian) DOI: 10.18565/aig.2022.3.32-38
- Hollstein T., Schulte D.M., Schulz J. et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat. Metab.* 2020;2(10):1021–1024. DOI: 10.1038/s42255-020-00281-8
- Fignani D., Licata G., Brusco N. et al. SARS-CoV-2 receptor angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) is expressed in human pancreatic  $\beta$ -cells and in the human pancreas microvasculature. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020;11:596898. DOI: 10.3389/fendo.2020.596898
- Hayden M.R. An immediate and long-term complication of COVID-19 may be type 2 diabetes mellitus: the central role of  $\beta$ -cell dysfunction, apoptosis and exploration of possible mechanisms. *Cells.* 2020;9(11):2475. DOI: 10.3390/cells9112475
- Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* 2020. DOI:10.26434/chemrxiv.11938173.v9
- Бразгина Я.Е., Бикбулатова В.И., Попова Н.И. Железодефицитная анемия на фоне COVID-19. Клинический случай. Актуальные исследования. 2022;(49):66–68. Brazgina Ya. E., Bikbulatova V. I., Popova N. I. Iron deficiency anemia on the background of COVID-19. *Clinical case. Actual research.* 2022;(49):66–68 (in Russian)
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О. и др. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи патогенеза и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(5):644–655. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O. et al. COVID-19 and iron deficiency anemia: interrelations of pathogenesis and therapy. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2020;14(5):644–655. (in Russian). DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179
- Косолапова Ю.А., Борис Д.А., Полуденко Н.Д. и др. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей. *Акушерство и гинекология.* 2022;(11):90–98. Kosolopova Yu.A., Boris D.A., Poludenko N.D. et al. The impact of the new COVID-19 coronavirus infection transmitted by women during pregnancy, on the state of health of newborn children. *Obstetrics and gynecology.* 2022;(11):90–98. (in Russian) DOI: 10.18565/aig.2022.11.90-98

Поступила / Received: 17.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 08.06.2023





# Новый взгляд на тактику ведения пациенток с обструктивными уропатиями плода

Н.В. Косовцова, Е.С. Куклин, Н.А. Фёдорова ✉

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** описать современные методы диагностики, терапии и хирургической коррекции обструкции мочевыделительной системы у плода, а также исходы гестации для плода при различных вариантах внутриутробной коррекции либо без нее.

**Основные положения.** Обструктивные уропатии у плодов — комплекс внутриутробных морфологических и функциональных изменений мочевыводящих путей, которые развиваются вследствие нарушения пассажа мочи различного генеза. Авторами изучены современные подходы к ведению пациенток с обструктивными уропатиями плода и методы внутриутробной коррекции данной патологии. Рассмотрены патогенез, возникающие осложнения, ключевые диагностические биомаркеры по материалам отечественных и зарубежных статей по этой теме, размещенных в базах данных eLibrary и PubMed.

**Заключение.** Проведение внутриутробных шунтирующих операций при обструктивной уропатологии плода может способствовать снижению риска неблагоприятных перинатальных исходов, профилактике развития осложнений со стороны других органов и систем и предотвращению инвалидизации детей.

**Ключевые слова:** обструктивные уропатии плода, шунтирование, мочевыделительная система.

**Для цитирования:** Косовцова Н.В., Куклин Е.С., Фёдорова Н.А. Новый взгляд на тактику ведения пациенток с обструктивными уропатиями плода. Доктор.Ру. 2023;22(5):26–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-26-33



# A New Look at the Tactics of Managing Patients with Obstructive Uropathies in Fetus

N.V. Kosovtsova, E.S. Kuklin, N.A. Fedorova ✉

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care; 1 Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620028

## ABSTRACT

**Aim:** to describe modern methods of diagnosis, therapy and surgical correction of urinary system obstruction in the fetus, as well as gestational outcomes for the fetus with various options for intrauterine correction or without it.

**Key points.** Obstructive uropathy in fetuses is a complex of intrauterine morphological and functional changes in the urinary tract, which develop as a result of a violation of the passage of urine of various origins. The authors studied modern approaches to the management of patients with obstructive fetal uropathy and methods of intrauterine correction of this pathology. The pathogenesis, emerging complications, key diagnostic biomarkers are considered based on the materials of domestic and foreign articles on this topic, posted in the eLibrary and PubMed databases.

**Conclusion.** Conducting intrauterine bypass surgery in obstructive fetal uropathology can help reduce the risk of adverse perinatal outcomes, prevent the development of complications from other organs and systems and prevent disability of children.

**Keywords:** obstructive fetal uropathies, bypass surgery, urinary system.

**For citation:** Kosovtsova N.V., Kuklin E.S., Fedorova N.A. A new look at the tactics of managing patients with obstructive uropathies in fetus. Doctor.Ru. 2023;22(5):26–33. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-26-33

В последнее десятилетие отмечается рост распространенности обструктивных заболеваний почек, этиопатогенез которых непосредственно связан с патологией антенатального развития [1]. Качество диагностики врожденных уропатий постоянно повышается, и ежегодно такие патологии обнаруживают все чаще. Регистрируемая частота составляет приблизительно 1 : 250–1 : 1000 беременностей. При этом среди всех аномалий мочевыделительной системы доля различных вариантов обструктивных уропатий — от 40 до 87% [2].

По данным отечественных авторов, распространенность врожденных пороков развития мочевыделительной системы, в том числе проявляющихся обструкцией мочевыводящих путей, в структуре причин хронической почечной недостаточности у детей достигает 65%, т. е. они занимают лидирующую позицию среди пренатально диагностируемых патоло-

гий [3]. Около 1% новорожденных имеют пренатально диагностированный гидронефроз или значительную дилатацию почечных лоханок [4].

Рутинное использование пренатального ультразвукового исследования позволяет относительно рано и своевременно выявлять врожденные пороки антенатального развития.

Обструкция может возникнуть на любом участке на протяжении всего развития мочевыводящих путей, проявляться на ранних или поздних сроках беременности и быть частичной или полной. К тому же обструктивный процесс может быть как односторонним, так и двусторонним. В зависимости от уровня поражения выделяют обструкцию нижнего отдела мочевыделительной системы, которая включает атрезию уретры или клапан задней уретры, и верхнего отдела [5].

Не следует забывать, что, как и любой порок развития, патология мочевой системы у плода может сочетаться

✉ Фёдорова Наталья Анатольевна / Fedorova, N.A. — E-mail: fedotova.natasha95@mail.ru

с хромосомными аномалиями. Поэтому важно проводить генетическое исследование для исключения как часто встречающихся в популяции анеуплоидий, так и синдромов Меккеля — Грубера, Жубера, короткого ребра, синдрома Барде — Бидля, асплении или полисплении и VACTER-L, которые способны повлиять на дальнейшую постнатальную выживаемость [6].

Длительная обструкция мочевыделительной системы приводит к кистозной дисплазии и нарушению клубочковой и канальцевой функций почек (рис. 1).

При двустороннем поражении почек у плода и отсутствии внутриутробной коррекции смертность составляет около 45%, главным образом из-за тяжелого маловодия и возникновения легочной гипоплазии. В 50% случаев развивается терминальная стадия почечной недостаточности, и дети нуждаются в проведении диализа вскоре после рождения и пересадки почки в возрасте до 5 лет [7]. В структуре причин трансплантаций почек у детей доля врожденных обструктивных уropатий составляет 60% [8].

Длительная двусторонняя обструкция мочевыделительной системы плода приводит к маловодию или полному отсутствию вод. На фоне маловодия внутриутробно формируются осложнения других органов и систем. Уменьшенное количество околоплодных вод снижает и двигательную активность плода. Это влияет на развитие опорно-двигательного аппарата. Длительная компрессия суставно-мышечной системы приводит к позиционным аномалиям конечностей — микромелии и фиксированному положению конечностей, возникает атрофия мышц (рис. 2) [9].

Со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются следующие осложнения: гипертрофия правого желудочка (64%), гипертрофия левого желудочка (48%), гидрперикард (44%) и кардиомегалия (40%) [10]. Почти у четверти плодов отмечена систолическая дисфункция правого желудочка, в 8% случаев — водянка плода, сопровождающаяся митральной и трикуспидальной регургитацией.

Это связано с увеличением постнагрузки, вызванным сдавлением подвздошных артерий и растянутым мочевым пузырем. Нарушение функции почек, ассоциированное с инфравезикальной обструкцией, способно привести к высвобождению вазоактивных медиаторов, таких как ренин и альдостерон, которые могут повлиять на сердечное ремоделирование и диастолическую функцию. Кроме того, развитие легочной гипоплазии может изменить гемодина-

мику плода из-за снижения легочного кровотока с более низким венозным оттоком в легкие и меньшим наполнением левых отделов сердца [11, 12].

В настоящее время имеются немногочисленные исследования влияния обструктивных уropатий на развитие нервной системы плода. В 2020 году S. Monteiro и соавт. доказали, что повышенная частота задержки физического и адаптивного развития наблюдается у детей с пренатально диагностированной тяжелой степенью обструкции мочевыделительной системы. Высказано предположение, что в связи с развившимися у плодов уреимией и анемией, связанными с пренатальной почечной недостаточностью вследствие обструкции, изменяется метаболизм в центральной и периферической нервной системе, нарушаются миелинизация нейронов и синаптогенез.

На основе результатов исследований новорожденных с хронической почечной недостаточностью, проходивших диализ, установлен высокий риск задержки психомоторного развития. Авторы подтвердили необходимость постоянного и длительного наблюдения за психомоторным развитием у всех пациентов с обструктивными уropатиями, независимо от тяжести поражения мочевыделительной системы и проводимого внутриутробного лечения [13].

Диагностика причин и тяжести обструкции мочевыводящего тракта плода позволяет прогнозировать постнатальный исход, тем самым определить тактику ведения беременности, в том числе своевременно решить вопрос о возможном ее прерывании. Однако в некоторых случаях послеродовой исход трудно предсказать, поскольку обструктивная уropатия влияет на многие органы и системы плода.

Вопрос о пролонгировании беременности решают будущие родители после информирования их на пренатальном консилиуме о возможных осложнениях у плода/новорожденного и методах внутриутробного и послеродового лечения.

При обструктивных уropатиях, при выраженных двусторонних поражениях почек ввиду тяжести патологии, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 года N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”», показано прерывание беременности. Поэтому при выявлении фатальных пороков мочевыделительной системы в процессе пренатальной верификации врачами принимается решение в пользу прерывания беременности по медицинским показаниям.

Рис. 1. Кистозная дисплазия почек. Здесь и далее в статье фото авторов

Fig. 1. Cystic kidney dysplasia. All photos in the paper courtesy of the authors

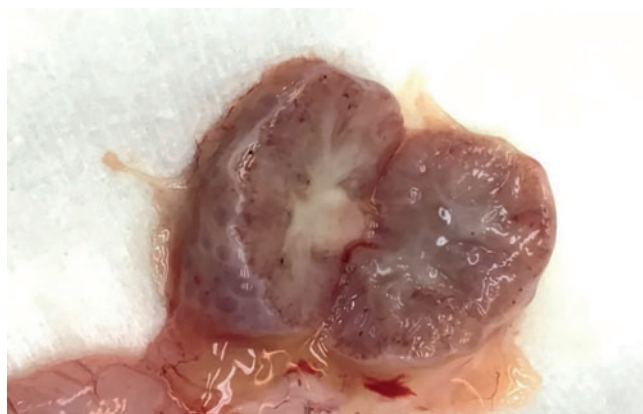


Рис. 2. Позиционная аномалия правой нижней конечности — микромелия

Fig. 2. Positional anomaly of the right lower limb — micromelia



Понятие фатальности порока предполагает несовместимые с жизнью состояния, наступающие либо во время беременности (антенатальная гибель плода), либо после рождения ребенка (ранняя неонатальная смерть). Фатальные уropатии в большинстве наблюдений сочетаются с синдромом мегацистиса. Они сопровождаются патологическим мочеиспусканием плода (снижением диуреза, отсутствием продукции мочи, маловодием) и имеют все ультразвуковые маркеры тяжелых пороков развития мочевыделительной системы (синдром мегацистиса-мегауретер-микроколон, синдром «сливового живота», синдром клапана задней уретры в сочетании с двусторонним обструктивным или рефлюксирующим уретерогидронефрозом). Некоторые авторы ультразвуковыми маркерами тяжелых пороков с летальным исходом считают патологию обеих почек, выраженное маловодие, отсутствие визуализации мочевого пузыря [14].

Большинство исследователей рекомендуют прерывание беременности при детском типе поликистоза, агенезии почек, двусторонних почечных аномалиях обструктивного типа, инфравезикальной обструкции. В мировой практике есть полярные точки зрения относительно ведения беременности при данной патологии: от эвтаназии новорожденных, проводимой в соответствии с Гронингским протоколом (Нидерланды), до категорического отрицания любого прерывания беременности, принятого в восточных странах [15].

При отказе пациентки от прерывания беременности по религиозным или этическим причинам необходимо в кратчайшие сроки решить вопрос о внутриутробной коррекции порока плода, чтобы минимизировать риск перинатальных осложнений.

Результаты исследований показывают, что именно в перинатальном периоде формируются предпосылки для развития хронических заболеваний почек и дистальных отделов мочевыводящей системы у детей раннего и старшего возраста [4].

Пренатальная диагностика обструктивных уropатий (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) позволяет уточнить диагноз, осуществлять динамическое наблюдение за состоянием мочевыделительной системы плода и навигацию при внутриутробном хирургическом лечении, которое может предотвратить прогрессирование почечной недостаточности.

Наиболее информативным методом диагностики врожденных патологий мочевыделительной системы плода является ультразвуковое исследование, которое в отношении заболеваний мочевыводящей системы имеет чувствительность 78–91% [16]. Однако стоит отметить, что частота ложноположительной диагностики обструкции мочевых путей по результатам ультразвукового исследования может достигать 22% [17].

Оценка уrogenитальной системы плода в первом триместре осуществляется путем идентификации мочевого пузыря и, по возможности, почек с помощью трансвагинального ультразвукового исследования с использованием датчиков высокого разрешения. Мочевой пузырь определяется с 11 недель беременности в виде анэхогенной структуры внутри малого таза плода, а почки плода визуализируются с 12–14 недель [18].

Увеличение мочевого пузыря, неспособность опорожняться в течение 30–45 минут ультразвукового исследования, утолщение его стенки свидетельствуют о затруднении оттока мочи. Уже в первом триместре гестации можно выявить ультразвуковые признаки обструктивного поражения мочевыделительной системы плода, поэтому при дальнейшем

ведении беременности необходимо тщательное динамическое наблюдение за состоянием его почек [19].

Моча плода — это основной источник околоплодных вод после 14–16 недель беременности. Пренатальная оценка мочевыделительной системы должна включать определение количества околоплодных вод.

Объем амниотической жидкости отражает диурез плода. Ангидрамнион считается признаком нарушения функции почек, а нормальное количество вод при обструктивной уropатии плода не всегда является предиктором положительного исхода. Североамериканская ассоциация терапии плода (North American Fetal Therapy Network) провела ретроспективный обзор данных о 32 беременных с обструкцией мочевыделительной системы плода при нормальном объеме околоплодных вод в середине гестации. Перинатальная выживаемость составила 97%. Последующее наблюдение было доступно у 25 (78%) детей, в трети случаев для коррекции постнатальных осложнений применялся перитонеальный диализ [20].

А.А. Nassr и соавт. проанализировали исходы у плодов с обструкцией мочевыделительной системы при нормальном количестве околоплодных вод во втором триместре беременности. В 61,1% случаев в третьем триместре развилось маловодие. В возрасте двух лет только у 14,3% детей регистрировалась нормальная функция почек. У 57,1% детей выявлено хроническое заболевание почек, а у 28,6% наблюдалась терминальная почечная недостаточность. Авторы сделали вывод, что нормальное количество околоплодных вод в середине беременности не позволяет прогнозировать нормальную функцию почек в постнатальном периоде [21].

Тем не менее патологически малое количество околоплодных вод, изменения состояния паренхимы почек в постнатальном периоде гораздо чаще определяют почечную недостаточность.

В 2019 году F. Fontanella и соавт. на основе результатов национальных ретроспективных исследований, проведенных в восьми академических больницах третьего уровня Нидерландов, предложили систему стадирования. Она базируется на таких критериях, как объем мочевого пузыря, количество околоплодных вод и срок гестации [22].

Эта система способна надежно прогнозировать при первом ультразвуковом сканировании тяжесть обструктивных уropатий, а также в дальнейшем проводить надлежащее консультирование родителей и определенную «сортировку» случаев с целью отбора плодов с относительно благоприятным постнатальным прогнозом на оперативное внутриутробное лечение.

Во всех выявленных случаях обструктивной уropатии у плода проводилось консервативное лечение, и в первый год измерялась скорость клубочковой фильтрации для прогнозирования постнатальной выживаемости и оценки функции почек.

Случаи инфравезикальной обструкции с объемом мочевого пузыря  $\geq 5,4 \text{ см}^3$  или аномальным количеством околоплодных вод до 20 недель беременности были определены как тяжелые с неблагоприятным перинатальным исходом, а случаи с объемом мочевого пузыря  $< 5,4 \text{ см}^3$  и нормальным количеством околоплодных вод при сканировании в 20 недель гестации — как умеренные. Клиническая оценка включала определение пола плода (мужской), степени растяжения мочевого пузыря, размера мочеточников, наличия олигоамниона или ангидрамниона и гестационного возраста на момент исследования. Комбинация этих пяти переменных



продемонстрировала высокую точность (риск развития обструкции 96% с чувствительностью 78%) [22].

С 20 недели беременности возможно четко различить корковый и мозговой слои почек, оценивается их экоструктура, врачи обращают внимание на степень расширения чашечно-лоханочной системы почек. В качестве диагностического критерия используют численные значения переднезаднего размера почечных лоханок. При поперечном сканировании во втором триместре беременности переднезадний размер больше 7 мм соответствует пиелозктазии, при его возрастании до 10 мм устанавливается диагноз гидронефроза [23]. Для определения степени гидронефроза применяют классификацию A. Grignon и градуированную системную классификацию Общества фетальных урологов.

Класс 0: нет расширения, стенки чашечек сомкнуты.

Класс 1 (легкий):

- дилатация почечной лоханки без дилатации чашечек (может также происходить во внепочечной лоханке);
- отсутствие паренхиматозной атрофии.

Класс 2 (легкий):

- умеренная дилатация почечной лоханки;
- визуализация расширенных центральных чашечек;
- отсутствие паренхиматозной атрофии.

Класс 3 (умеренный):

- умеренное расширение почечной лоханки;
- визуализация расширенных периферических чашечек;
- может наблюдаться легкое истончение коркового вещества почек.

Класс 4 (тяжелый):

- грубое расширение почечной лоханки и чашечек;
- отсутствие границы между почечной лоханкой и чашечками;
- атрофия паренхимы почек рассматривается как истончение коркового вещества почек [24].

Чтобы охарактеризовать кровоснабжение паренхимы почек плода используют режим направленного энергетического доплеровского сканирования. При обструкции мочевыводящих путей возникает атрофия паренхимы почек. Паренхима имеет обедненный кровоток, слабый сосудистый рисунок, не прослеживающийся до капсулы почки. Визуализируются только расширенные элементы собирательной системы, которые «раздвигают» сегментарные и междольевые ветви кровеносных сосудов почки.

Систематический обзор R.K. Morris и M.D. Kilby подтвердил прогностическую ценность повышенной эхогенности и кистозных изменений почечной паренхимы. Олигогидрамнион на момент постановки диагноза обструктивной уропатии стал предиктором снижения функции почек у новорожденных. В исследовании 101 плода с обструктивной уропатией 40 (39,6%) живорожденных детей имели скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин [25]. L.K. Duijn и соавт. также показали, что эхогенность коркового слоя почки и уменьшенное количество околоплодных вод были лучшими предикторами развития постнатальной почечной недостаточности [26].

К сожалению, традиционные маркеры и показатели функциональной оценки почек у плода, включая ультразвуковые измерения структуры почек, количество околоплодных вод, объем продукции мочи плода и электролиты мочи, не обладают достаточными чувствительностью и специфичностью для прогнозирования почечных исходов у плодов с обструкцией мочевыводящих путей. К тому же, по данным многоцентрового исследования типа «случай — контроль», опубликованным в 2015 году, даже при строгих ультразвуковых критериях обструктивной уропатии (мегацистисе плода, увеличении толщины стенки мочевого пузыря, признаках двустороннего гидронефроза и олигогидрамнионе) оценка состояния младенцев после родов выявила 23% ложноположительных диагнозов [27].

Даже при сохраненном кровотоке в паренхиме почек у плодов не всегда удается оценить функцию самого органа, а биохимический анализ мочи плода тоже является неоднозначным и спорным критерием состоятельности и функциональной активности почечной паренхимы (оценка содержания ионов натрия, хлора, осмолярность мочи).

Поэтому в настоящее время стоит первоочередная задача изучения кровотока в основных артериях почек для определения их функционального состояния. В 2015 году в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздрава России было проведено исследование, цель которого — оценить компенсаторные изменения в здоровой почке при односторонней обструктивной уропатии у плода. В исследовании типа «случай — контроль» проспективно проанализированы линейный и объемный размер почек и параметры кровотока в почечной артерии и паренхиме у 29 плодов с односторонними обструктивными пороками мочевыводительной системы и у 45 плодов без этих аномалий в сроке от 20 до 40 недель беременности. Доказано, что при односторонней обструктивной уропатии в здоровой почке происходят антенатальные компенсаторные изменения, характеризующиеся увеличением как ее линейных размеров и объема, так и степени васкуляризации. Эти признаки проявляются в конце второго триместра и напрямую связаны со степенью коллатерального поражения почек [28].

В последнее время новые исследования функции почек у плода направлены на идентификацию новых биомаркеров — определение небольших белков, которые метаболизируются в проксимальном отделе канальцев почек. Предложено несколько биохимических маркеров для оценки функции почек плода, например  $\beta$ 2-микроглобулин,  $\alpha$ 1-микроглобулин и глобулин-связывающий белок. Новой областью, вызывающей большой интерес, является выявление в околоплодной жидкости ростовых факторов, таких как трансформирующий фактор роста  $\beta$  и эпидермальный фактор роста.

Среди представленных биомаркеров все больший интерес вызывает  $\beta$ 2-микроглобулин, который позволяет более точно оценить почечную функцию у плодов. Установлено, что данный биомаркер дает возможность прогнозировать постнатальную функцию почек при уропатиях и нефропатиях. Его уровень может коррелировать со степенью нарастания дисфункции почек. По результатам немногочисленных исследований доказано, что пороговое значение этого биомаркера, взятого из пуповинной крови плода, — 10 мг/л [29].

Исследование 2018 года, проведенное S. Dreux и соавт., продемонстрировало связь между концентрациями натрия, кальция и  $\beta$ 2-микроглобулина в моче плодов с обструктивными уропатиями и функцией почек в постнатальном периоде (10–30 лет). Наличие  $\beta$ 2-микроглобулина в моче плода предсказывало снижение количества клубочков, в то время как  $\beta$ 2-микроглобулин сыворотки плода был связан с дисплазией почек, а также клинически коррелировал с постнатальным уровнем креатинина сыворотки крови [30].

Однако в исследовании A.A. Nassr и соавт. не удалось показать связь между ультразвуковыми параметрами почек и биохимией мочи. Не выявлены корреляции между

повышенной экзогенностью паренхимы почек, кортикальными кистами, тяжелым олигогидрамнионом и концентрациями натрия, хлора, кальция в моче плода, осмоляльностью и  $\beta$ 2-микроглобулином [31].

Но подобных исследований мало, и не существует определенных нормативных показателей, представляющих зависимость почечной недостаточности от степени нарастания содержания данного глобулина.

Таким образом, прогнозирование функции почек в настоящее время в основном базируется на ультразвуковых исследованиях паренхимы почек и определении количества околоплодных вод.

В современных условиях, владея методами пренатальной коррекции обструктивных поражений мочевыделительной системы, можно добиться улучшения перинатальных исходов при тяжелых двусторонних и односторонних поражениях мочевыделительной системы.

В связи с тем, что инфравезикальная обструкция связана с увеличением перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости, были предложены дородовые мероприятия для предотвращения осложнений со стороны мочевыделительной системы у новорожденных [4].

После постановки диагноза при помощи лучевых методов исследования и на основе данных о функции почек необходимо решить вопрос о внутриутробной коррекции порока.

Фетальная хирургия — это инновационное и перспективное направление современной медицины, благодаря которому плод стали рассматривать как пациента и производить диагностику и лечение различных его патологических состояний с помощью инвазивных методик.

Существует несколько методов фетальной коррекции обструктивного поражения различных отделов мочевыделительной системы, способных обеспечить нормализацию оттока мочи в амниотическую полость.

Везико-амниальное шунтирование (ВАШ) (рис. 3) — наиболее часто применяемый метод при клапане задней уретры. Впервые об этом виде хирургического лечения сообщили M.S. Golbus и соавт. в 1982 году, которые установили шунт в мочевой пузырь плода мужского пола [32]. Однако внутриутробная операция по поводу обструкции выходного отверстия мочевого пузыря у плодов мужского пола улучшает немедленную постнатальную выживаемость, но не долго-

срочную функцию почек и не предотвращает развитие терминальной почечной недостаточности [33].

Шунтирование мочевого пузыря плода при обструкции нижних отделов мочевыделительного тракта позволяет предотвратить дальнейшее поражение ткани почек и необратимое нарушение их функции, а также способствует нормализации количества околоплодных вод и, соответственно, предупреждает развитие гипоплазии легких. Шунтирование мочевого пузыря плода может выполняться как под контролем ультразвукового исследования, так и при помощи фетоскопии. Наиболее распространенным методом шунтирования мочевого пузыря является установка стента в виде double pigtail [34].

Данные исследований подтверждают лучшую перинатальную выживаемость плодов после процедуры ВАШ, чем при консервативном ведении. А.А. Nassr и соавт. в 2017 году представили обновленный систематический обзор и метаанализ эффекта ВАШ. Основными оцениваемыми параметрами были перинатальная и послеродовая выживаемость, вторичным результатом — влияние ВАШ на постнатальную функцию почек и его сравнение с таковым выжидательной тактики.

Авторы проанализировали когортные исследования и клинические испытания. Полученные результаты 9 исследований объединены в группу метаанализа [35]. Выжили 64 (57,1%) из 112 плодов в группе ВАШ против 52 (38,8%) из 134 плодов группы консервативной выжидательной тактики. Объединенная оценка выживаемости была разной в двух группах и свидетельствовала в пользу ВАШ.

Исследователи пришли к выводу, что проведение фетальной коррекции в объеме ВАШ имеет преимущество перед динамическим наблюдением для увеличения перинатальной выживаемости, но однолетняя и двухлетняя выживаемость и оценка функции почек в долгосрочной перспективе после процедуры ВАШ остаются неопределенными. Необходимы исследования, оценивающие эффективность ВАШ при различной степени тяжести обструкции нижних отделов мочевыводящих путей [36].

Благодаря улучшенной антенатальной диагностике на основе ультразвукового исследования, ВАШ возможно производить, начиная с 12–13-й недели гестации. ВАШ является альтернативным методом дренажа и пассажа мочи у плода, восстанавливает объем околоплодных вод. В результате улучшаются функции легких и почек ребенка в постнатальном периоде.

Почки плода начинают вырабатывать мочу на 10-й неделе беременности, и раннее ВАШ (до 14-й недели гестации) значительно улучшает нефрогенез и сохраняет дальнейшую функциональную активность почки [37]. Однако выявить пороки развития на этой ранней стадии беременности чрезвычайно сложно.

В 2020 году проведено ретроспективное когортное исследование, целью которого стала оценка целесообразности применения шунтирования мочевого пузыря в первом триместре беременности и осложнений и исходов у новорожденных [38]. В исследование включены пациентки, у которых, по данным ультразвукового исследования, поставлен диагноз мегацистис плода с продольным диаметром мочевого пузыря не менее 15 мм на ранних сроках беременности. В ходе исследования у 10 плодов мужского пола произведено ВАШ, средний гестационный возраст составил 13,3 (12,6–13,9) недели. После внутриутробной коррекции зарегистрированы 4 экспульсии стента. Семь детей родились в 31,0–38,9 недели беременности (средний гестационный

Рис. 3. Везико-амниальное шунтирование в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России

Fig. 3. Vesico-amniotic bypass surgery of the Mother and Child Care Ural Research Institution, Yekaterinburg, Russia



возраст — 35,1 недели), 3 новорожденных погибли от сформировавшейся гипоплазии легких. У 6 младенцев, выживших в неонатальном периоде, была нормальная функция почек. Перинатальная выживаемость составила 75 и 85,7% среди живорожденных детей.

Доказано, что проведение шунтирования на мочевом пузыре у плода на ранних сроках беременности снижает частоту осложнений как у плода, так и у матери. ВАШ уменьшает риск олигогидрамниона и гипоплазии легких у новорожденных, поэтому авторы определили более высокую выживаемость у таких детей. Частота почечной недостаточности при рождении оказалась низкой [38].

Внутриутробная цистоскопия у плода — альтернативное лечение инфравезикальной обструкции. Она может стать как диагностическим, так и терапевтическим методом при обструктивных уропатиях. Данный вид лечения имеет теоретические преимущества перед ВАШ. При стентировании мочевого пузыря возможно возникновение множества осложнений, включая закупорку самого стента либо его смещение или экспульсию. Цистоскопия позволяет уточнить и поставить правильный пренатальный диагноз, визуализировать уретру плода и провести специфическое лечение — разрушение клапана задней уретры. Предполагается, что данный тип вмешательства способствует нормальному развитию мочевого пузыря, так как сохраняется физиологический процесс наполнения и опорожнения.

Однако для оценки эффективности такого типа вмешательства требуется проведение дальнейших исследований, так как оно сопряжено с высокой частотой осложнений. Фетальная цистоскопия может иметь высокую чувствительность (100%) и специфичность (85,7%) для подтверждения причины обструктивной уропатии у плода, наиболее часто встречающегося диагноза клапана задней уретры. Перинатальная смертность и заболеваемость при использовании цистоскопии как метода пренатальной терапии обструкции нижних мочевыводящих путей плода не ниже, чем при ВАШ [39].

С 2017 года группа авторов под руководством R. Ruano проводит пилотное исследование безопасности, осуществимости и эффективности чрескожной цистоскопии плода под контролем ультразвукового исследования — фетоскопии — как экспериментальной процедуры предотвращения перинатальной смерти и почечной недостаточности в ходе пренатальной диагностики и терапии плода с обструкцией выходного отверстия мочевого пузыря. Первоначальные клинические испытания дали благоприятные результаты [40].

Малоинвазивное нефроамниальное шунтирование — перспективный метод внутриутробной коррекции врожденной патологии, который не только купирует проявления инфравезикальной обструкции, но и применяется при гидронефрозах III–IV степени у плодов, что профилактирует развитие вторично сморщенных почек, в том числе и при односторонних процессах. Применение данного вида фетальной терапии у беременных с обструктивными поражениями мочевыделительной системы плода в мире практически не практикуется.

Однако с 2015 года в клиническую практику ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» внедрено нефроамниальное шунтирование стентом с оригинальной формой пигтейлов с целью опорожнения полостной системы почек альтернативным способом и декомпрессии мочевыводящих путей (патент на полезную модель № 152166, 2015 год) (рис. 4).

В качестве проводника используется игла G16. Нефроамниальное шунтирование почек снижает риск часто встре-

Рис. 4. Нефроамниальное шунтирование стентом с оригинальной формой пигтейлов  
Fig. 4. Nephroamnial bypass with a stent, with the original form of pigtails



чающихся осложнений со стороны плода, таких как окклюзия, экспульсия или миграция стента, что позволяет сохранить дальнейший нефрогенез и функцию почек и тем самым увеличить выживаемость. Предложенный вид внутриутробной хирургической коррекции полостной системы почек при врожденной обструкции мочевыделительной системы плода является патогенетически обоснованным методом лечения и применим при всех типах обструкций.

Данная методика утверждена на заседании этического комитета 9 июня 2015 года. Наша практика показывает, что этот малоинвазивный метод шунтирования почек плода дает возможность использовать более короткий стент с оригинальной формой пигтейлов, обеспечивающий более надежную фиксацию в полостной системе почек плода. Обеспечивается адекватная уродинамика обеих почек плода, сохраняется нормальная функция пораженных органов, предотвращается формирование кистозной дисплазии паренхимы и вторично сморщенных почек, тем самым профилактируется неблагоприятный исход заболевания органов мочевой системы у новорожденных детей. Однако это требует дальнейшего изучения и оценки отдаленных результатов [41].

Выбор оптимального метода лечения врожденной обструктивной уропатии плода продолжает быть одним из самых сложных в фетальной терапии.

Ранняя пренатальная диагностика и своевременно начатое внутриутробное и постнатальное хирургическое лечение позволяют в большинстве случаев предотвратить развитие осложнений и неблагоприятного исхода заболеваний органов мочевой системы у новорожденных [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре причин хронической почечной недостаточности у детей обструктивные уропатии занимают лидирующую позицию. Своевременная и качественная пренатальная диагностика обструктивных патологий мочевыделительной системы плода позволяет вовремя их выявить и прогнозировать перинатальные исходы.

Проведение внутриутробных шунтирующих операций при обструктивной уропатологии плода может в большей степени способствовать снижению риска неблагоприятных перинатальных исходов, профилактике развития осложнений



со стороны других органов и систем и предотвращению инвалидизации детей в постнатальном периоде, чем консервативное наблюдение, однако необходимы дальнейшие исследования и оценка отдаленных результатов.

Изучение и внедрение в практику новых диагностических критериев оценки кровоснабжения в паренхиме почек,

поиск новых биохимических маркеров для определения тяжести обструктивных уropатий позволят выбрать не только оптимальный метод ведения пациентов с данной патологией, но и, при необходимости, провести своевременную внутриутробную коррекцию с целью возможной профилактики тяжелых форм почечной недостаточности.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Косовцова Н.В. — хирургическое лечение, диагностические исследования, анализ полученных данных, разработка концепции и плана статьи, написание текста, финальное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Кузлин Е.С. — концепция и дизайн статьи, анализ полученных данных, сбор и обработка материалов, написание текста; Фёдорова Н.А. — сбор и обработка материалов, написание текста.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Kosovtsova, N.V. — surgical treatment, diagnostic studies, analysis of the data obtained, development of the concept and plan of the article, writing the text, final editing, approval of the manuscript for publication; Kuklin, E.S. — concept and design of the article, analysis of the data obtained, collection and processing of materials, writing the text; Fedorova, N.A. — collection and processing of materials, writing a text.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

## Об авторах / About the authors


Косовцова Наталья Владимировна / Kosovtsova, N.V. — д. м. н., руководитель отдела биофизических методов исследования ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7402-9379. <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru

Кузлин Егор Сергеевич / Kuklin, E.S. — очный аспирант, врач — акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: george.kooklin@gmail.com

Фёдорова Наталья Анатольевна / Fedorova, N.A. — очный аспирант, врач — акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0003-1474-4978>. E-mail: fedotova.natasha95@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 416 с. Aylamazyan E.K., Baranov V.S. Prenatal diagnostics of hereditary and congenital diseases. M.: MEDpress-inform; 2006. 416 p. (in Russian)
2. Гус А.И., Костюков К.В. Значение современных трехмерных эхографических технологий в диагностике врожденных обструктивных уropатий у плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;63(1):50–1. Gus A.I., Kostyukov K.V. The value of modern three-dimensional echographic technologies in the diagnosis of congenital obstructive uropathy in the fetus. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2014;63(1):50–1. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD63150-51
3. Дерюгина Л.А., Чураков А.А., Краснова Е.И. «Фатальные» пороки почек и мочевыделительной системы плода. Пренатальная диагностика — трудные решения. Современные проблемы науки и образования. 2012;2:92. Deryugina L.A., Churakov A.A., Krasnova E.I. The fatal abnormalities of the kidney and urinary tract of the fetus. The prenatal diagnosis — the difficult decision. Modern Problems of Science and Education. 2012;2:92. (in Russian)
4. Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Башмакова Н.В., Чистяков М.А. Шунтирование почек плодов в эксперименте на животных. Экспериментальная и клиническая урология. 2017;2:20–5. Kosovtsova N.V., Markova T.V., Bashmakova N.V., Chistyakov M.A. Kidney bypass surgery in animal fetuses in experimental condition. Experimental and Clinical Urology. 2017;2:20–5. (in Russian)
5. Михайлова О.И., Кирсанова Т.В., Амирасланов Э.Ю., Курчакова Т.А. Аномалии развития мочевыводящих путей и беременность. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2014;4(6):15–21. Mikhailova O.I., Kirsanova T.V., Amiraslanov E.Yu., Kurchakova T.A. Anomalies of the urinary tract and pregnancy. Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education. 2014;4(6):15–21. (in Russian)
6. Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (САКУТ-синдром). Вестник урологии. 2015;2:47–60. Vasiliev A.O., Govorov A.V., Pushkar D.Yu. Embryological aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): review. Urology Herald. 2015;2:47–60. (in Russian)
7. Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В. Эффективность внутриутробной хирургической коррекции обструктивных уropатий. Лечение и профилактика. 2018;8(3):33–9. Kosovtsova N.V., Pavlichenko M.V., Bashmakova N.V., Markova T.V. The results of surgical correction of fetal obstructive uropathy. Disease Treatment and Prevention. 2018;8(3):33–9. (in Russian)
8. Иванова И.Е., Трефилов А.А., Гусев Р.В. Современное представление об аномалиях развития почек у детей и возможностях их раннего выявления (обзор литературы). Здравоохранение Чувашии. 2011;1:62–70. Ivanova I.E., Trefilov A.A., Gusev R.V. Modern understanding of anomalies in the development of the kidneys in children and the possibilities of their early detection. Public Health of Chuvashia. 2011;1:62–70. (in Russian)
9. Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Лысенко С.Н. Клиническое значение ультразвукового исследования околоплодных вод. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;13(1):12–16. Chechneva M.A., Titchenko Yu.P., Lysenko S.N. The clinical significance of ultrasound study of amniotic fluid. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2013;13(1):12–16. (in Russian)
10. Cohen J., Levasseur S., Simpson L., Miller R. et al. Fetal cardiac findings and hemodynamic changes associated with severe lower urinary tract obstruction in utero. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019;24(6):780–5. DOI: 10.1002/uog.20271
11. Rychik J., McCann M., Tian Z., Bebbington M. et al. Fetal cardiovascular effects of lower urinary tract obstruction with giant bladder. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010;36(6):682–6. DOI: 10.1002/uog.7664
12. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Роль антагонистов рецепторов альдостерона в профилактике и лечении сердечно-сосудистых и почечных заболеваний: реальность и перспективы. Русский медицинский журнал. 2014;22(23):1689–98. Gilyarevsky S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. The role of aldosterone receptor antagonists in the prevention and treatment of cardiovascular and renal diseases: reality and prospects. Russian Medical Journal. 2014;22(23):1689–98. (in Russian)
13. Monteiro S., Nassr A.A., Yun P.S., Voigt R. et al. Neurodevelopmental outcome in infants with lower urinary tract obstruction based on different degrees of severity. Fetal Diagn. Ther. 2020;47(8):587–96. DOI: 10.1159/000504977
14. Ромеро Р., Пилу Д., Дженти Ф., Гидини А. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. М.: Медицина; 1994. 448 с. Romero R., Pilu D., Genti F., Gidini A. et al. Prenatal diagnosis of congenital malformations of the fetus. M.: Medicine; 1994. 448 p. (in Russian)
15. Винокурова Е.А., Матейкович Е.А., Еремеева Т.А., Гурина А.В. и др. Современные методы антенатального лечения обструктивной

- патологии почек у плода. Медицинская наука и образование Урала. 2020;21(4):145–53. Vinokurova E.A., Mateikovich E.A., Ereteeva T.A., Gurina A.V. et al. Modern methods of antenatal treatment of obstructive kidney pathology in the fetus. Medical Science and Education of Ural. 2020;21(4):145–53. (in Russian). DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-4-145-153
16. Адаменко О.Б., Халепа З.А., Котова Л.Ю. Ультразвуковой мониторинг в пренатальной диагностике аномалий мочевой системы и определении тактики ведения детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008;87(3):13–16. Adamenko O.B., Khalepa Z.A., Kotova L.Y. Ultrasound monitoring in prenatal diagnosis of anomalies of the urinary system and determining the tactics of managing children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2008;87(3):13–16. (in Russian)
  17. Столова Э.Н., Имельбаев А.И. Роль ультразвукового исследования в диагностике обструктивной уропатии у детей. Визуализация в медицине. 2020;2(2):26–33. Stolova E.N., Imelbaev A.I. The role of ultrasonography in diagnostics of obstructive uropathy in children. *Visualization in Medicine*. 2020;2(2):26–33. (in Russian)
  18. Прокопович А.В., Савицкий С.Э., Кротков О.В. Принципы ультразвукового исследования плода в 1-ом триместре беременности. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2005;3:182–4. Prokopovich A.V., Savitsky S.E., Krotkov O.V. Principles of ultrasonic investigation in the first trimester of the pregnancy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2005;3:182–4. (in Russian)
  19. Рожкова Д.В., Дерюгина Л.А., Гусева Э.Б., Ивченкова Н.П. Пренатальная диагностика синдрома мегацистис в первом триместре гестации с учетом сократительной способности мочевого пузыря. В кн.: Материалы VII Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум». Саратов, 15 февраля — 31 марта 2015 г. Саратов; 2015. Rozhkova D.V., Deryugina L.A., Guseva E.B., Ivchenkova N.P. Prenatal diagnosis of megacystis syndrome in the first trimester of gestation, taking into account the contractility of the bladder. In: *Proceedings of the VII International Student Scientific Conference “Student Scientific Forum”*. Saratov 15 February — 31 March 2015. Saratov; 2015. (in Russian)
  20. Johnson M.P., Danzer E., Koh J., Polzin W. et al. North American Fetal Therapy Network (NAFTNet). Natural history of fetal lower urinary tract obstruction with normal amniotic fluid volume at initial diagnosis. *Fetal Diagn. Ther.* 2018;44(1):10–17. DOI: 10.1159/000478011
  21. Nassr A.A., Shamshirsaz A.A., Erfani H., Espinoza J. et al. Outcome of fetuses with lower urinary tract obstruction and normal amniotic fluid volume in second trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;54(4):500–5. DOI: 10.1002/uog.20288
  22. Fontanella F., van Scheltema P.N.A., Duin L., Cohen-Overbeek T.E. et al. Antenatal staging of congenital lower urinary tract obstruction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;53(4):520–4. DOI: 10.1002/uog.19172
  23. Sinha A., Bagga A., Krishna A., Bajpai M. et al. Revised guidelines on management of antenatal hydronephrosis. *Indian J. Nephrol.* 2013;23(2):83–97. DOI: 10.4103/0971-4065.109403
  24. Grignon A., Filion R., Filiatrault D., Robitaille P. et al. Urinary tract dilatation in utero: classification and clinical applications. *Radiology*. 1986;160(3):645–7. DOI: 10.1148/radiology.160.3.3526402
  25. Morris R.K., Kilby M.D. Long-term renal and neurodevelopmental outcome in infants with LUTO, with and without fetal intervention. *Early Hum. Dev.* 2011;87(9):607–10. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.004
  26. Duin L.K., Fontanella F., Groen H., van Scheltema P.N.A. et al. Prediction model of postnatal renal function in fetuses with lower urinary tract obstruction (LUTO) — development and internal validation. *Prenat. Diagn.* 2019;39(13):1235–41. DOI: 10.1002/pd.5573
  27. Ruano R., Sananes N., Sangi-Haghpeykar H., Hernandez-Ruano S. et al. Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction: a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015;45(4):452–8. DOI: 10.1002/uog.14652
  28. Костюков К.В., Гус А.И. Анатомо-функциональные особенности «здоровой» почки при односторонней обструктивной уропатии у плода. Акушерство и гинекология. 2015;1:18–24. Kostyukov K.V., Gus A.I. The anatomic and functional features of a healthy kidney in unilateral fetal obstructive uropathy. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;1:18–24. (in Russian)
  29. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. Неонатология: Новости, Мнения, Обучение. 2018;6(2):78–86. Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Yu.L., Pekareva N.A. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an analysis of modern diagnostic principles and prognostically significant markers of renal tissue damage. *Neonatology: News, Views, Education*. 2018;6(2):78–86. (in Russian). DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00020
  30. Dreux S., Rosenblatt J., Moussy-Durandy A., Patin F. et al. Urine biochemistry to predict long-term outcomes in fetuses with posterior urethral valves. *Prenat. Diagn.* 2018;38(12):964–70. DOI: 10.1002/pd.5359
  31. Nassr A.A., Koh C.K., Shamshirsaz A.A., Espinoza J. et al. Are ultrasound renal aspects associated with urinary biochemistry in fetuses with lower urinary tract obstruction. *Prenat. Diagn.* 2016;36(13):1206–10. DOI: 10.1002/pd.4958
  32. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1992. 36 с. Avtandilov G.G. *Medical morphometry*. M.: Medicine; 1992. 36 p. (in Russian)
  33. Matsell D.G. Congenital urinary tract obstruction — diagnosis and management in the fetus. In: Oh W., Baum M., eds. *Nephrology and fluid electrolyte physiology*. 2019:391–409. DOI: 10.1016/B978-0-323-53367-6.00021-2
  34. Некрасова Е.С. Ультразвуковая пренатальная диагностика и тактика ведения беременности при обструкции нижних отделов мочевыделительной системы плода. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011;2:57–62. Nekrasova E.S. Prenatal ultrasound diagnosis and management of fetal lower urinary tract obstruction. *Ultrasonic and Functional Diagnostics*. 2011;2:57–62. (in Russian)
  35. Nassr A.A., Shazly S.A.M., Abdelmagid A.M., Araujo Junior E. et al. Effectiveness of vesicoamniotic shunt in fetuses with congenital lower urinary tract obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;49(6):696–703. DOI: 10.1002/uog.15988
  36. Bañuelos Marco B., González R., Ludwikowski B., Lingnau A. Effectiveness of prenatal intervention on the outcome of diseases that have a postnatal urological impact. *Front. Pediatr.* 2019;7:118. DOI: 10.3389/fped.2019.00118
  37. Jank M., Stein R., Younsi N. Postnatal management in congenital lower urinary tract obstruction with and without prenatal vesicoamniotic shunt. *Front. Pediatr.* 2021;9:635950. DOI: 10.3389/fped.2021.635950
  38. Strizek B., Gottschalk I., Recker F., Weber E. et al. Vesicoamniotic hunting for fetal megacystis in the first trimester with a Somatex intrauterine shunt. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;302(1):133–40. DOI: 10.1007/s00404-020-05598-z
  39. Morris R.K., Ruano R., Kilby M.D. Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction: a systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2011;37(6):629–37. DOI: 10.1002/uog.8981
  40. Ruano R., Dunn T., Braun M.C., Angelo J.R. et al. Lower urinary tract obstruction: fetal intervention based on prenatal staging. *Pediatr. Nephrology*. 2017;32(10):1871–8. DOI: 10.1007/s00467-017-3593-8
  41. Косовцова Н.В., Павличенко М.В., Макаров Р.А., Поспелова Я.Ю. и др. Внутривутробная коррекция обструктивных уропатий способом двустороннего нефроамниального шунтирования почек плода. Акушерство и гинекология. 2020;12:200–8. Kosovtsova N.V., Pavlichenko M.V., Makarov R.A., Pospelova Ya.Yu. et al. Intrauterine correction of obstructive uropathies by bilateral nephroamniotic bypass grafting of the fetal kidneys. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;12:200–8. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2020.12.200-208
  42. Сидельникова К.Н., Соломаха К.И. Врожденные пороки развития мочевыделительной системы плода. Особенности течения беременности. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019;9(4):162–3. Sidelnikova K.N., Solomakha K.I. Congenital malformations of the urinary system of the fetus. Features of the course of pregnancy. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;9(4):162–3. (in Russian) 

Поступила / Received: 12.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 12.07.2023



# Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы

Т.П. Зефирова<sup>1</sup> ✉, Р.Р. Мухаметова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Казань

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель статьи:** оценить влияние психологического стресса на течение и исходы беременности, а также рассмотреть возможности использования витаминно-минеральных комплексов с целью компенсации негативного действия стресса на организм беременной женщины.

**Основные положения.** Большинство беременных женщин испытывают влияние разнообразных стрессорных факторов, и около 30% из них на разных этапах гестации отмечают клинические проявления психологического стресса. В статье обозначены наиболее уязвимые категории женщин, рассмотрены проявления психологического стресса до и во время беременности, данные о влиянии стресса на исходы беременности и развитие плода и новорожденного. Уделено внимание современным представлениям о патогенезе повреждающего действия психологического стресса на различные системы организма. Сделан акцент на роли акушера-гинеколога в своевременном выявлении женщин с признаками психологического стресса, организации немедикаментозной помощи и рациональной фармакологической поддержки. Обсуждены патогенетически обоснованные возможности использования витаминно-минеральных комплексов для компенсации негативных эффектов психологического стресса на этапе прекоцепции и во время беременности.

**Заключение.** Стресс до и во время беременности отражается на потомстве в долгосрочной перспективе, нарушая его физическое состояние, негативно отражаясь на функциях центральной нервной системы. В современной акушерской практике актуальными будут врачебная настороженность, своевременное консультирование со специалистами и полноценное использование всех возможностей немедикаментозной и фармакологической поддержки, направленных на преодоление тревоги и стресса на каждом этапе гестации.

**Ключевые слова:** психологический стресс, беременность, перинатальные осложнения, анемия, витаминно-минеральные комплексы.

**Для цитирования:** Зефирова Т.П., Мухаметова Р.Р. Чем опасен психологический стресс для беременных и как снизить его влияние на течение беременности и перинатальные исходы. Доктор.Ру. 2023;22(5):34–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39



# What is the Danger of Psychological Stress for Pregnant Women and How to Reduce its Impact on the Course of Pregnancy and Perinatal Outcomes

T.P. Zefirova<sup>1</sup> ✉, R.R. Mukhametova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical Academy; 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation 420012

<sup>2</sup> Kazan (Volga region) Federal University; 51, Bolshaya Krasnaya Str., Kazan, Russian Federation 420015

## ABSTRACT

**Aim:** assess the impact of psycho-emotional stress on the course of pregnancy at various times, as well as consider the possibility of reducing it with the help of vitamin-mineral complexes.

**Key Points.** Pregnant women, like all others, are influenced by a variety of stress factors, and about 30% of them at different stages of gestation realize clinical manifestations of psychological stress. The article considers issue related to the causes of psychological stress before and during pregnancy, identifies the most vulnerable categories of women. Data on the influence of psychological stress on pregnancy outcomes and postnatal development are presented. Attention is paid to modern ideas about the pathogenesis of the damaging effect of psychological stress on various body systems, including the microbiome. Emphasis is placed on the role of an obstetrician-gynecologist as an attending physician in the timely identification of women with signs of psychological stress, in the organization of non-drug care and rational pharmacological support. Pathogenetically justified possibilities of using vitamin and mineral complexes to compensate for the negative effects of psychological stress at the preconception stage and during pregnancy were discussed.

**Conclusion.** Stress before and during pregnancy affects the offspring in the long term, disrupting their physical condition, negatively affecting the functions of the central nervous system. In modern obstetric practice, medical alertness, timely consultation with specialists and the full use of all the possibilities of non-drug and pharmacological support aimed at overcoming anxiety and stress at each stage of gestation will be relevant.

**Key words:** psychological stress, pregnancy, perinatal complications, anemia, vitamin and mineral complexes.

**For citation:** Zefirova T.P., Mukhametova R.R. What is the danger of psychological stress for pregnant women and how to reduce its impact on the course of pregnancy and perinatal outcomes. Doctor.Ru. 2023;22(5):34–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-34-39

В природе человека заложены адаптивные механизмы, призванные сохранять гомеостаз организма при негативном воздействии на него внешних и внутренних факторов. Эти механизмы носят универсальный характер

и не зависят от вызвавших их причин. Они заключаются в стереотипных изменениях функций нервной и эндокринной систем, которые являются основными регулирующими системами организма, а нарушения их работы

✉ Зефирова Татьяна Петровна / Zefirova, T.P. — E-mail: tzefirova@gmail.com



сопровожаются изменениями со стороны практически всех органов. Это понимание стресса сформировалось в первой половине XX в. и развивается на современном этапе. Стресс является приспособительной и очень полезной реакцией организма, но, будучи избыточным по силе или продолжительности, он носит уже не компенсаторный, а повреждающий характер, вызывая различные патологические процессы. Стрессоры могут быть разными — физическими, метаболическими или психологическими, при этом патогенетический сценарий в конечном итоге будет стандартным [1].

Психологический стресс является распространённым событием, которому подвержены сотни миллионов людей на планете. Этому способствуют увеличивающиеся физические и эмоциональные нагрузки, напряженный ритм жизни и неопределенность в современном обществе. Причины психологического стресса многочисленны и разнообразны: сложные взаимоотношения в семье и на работе, нереализованные потребности, заниженная самооценка, конфликты, фобии, проблемы в общении и многое другое. Симптомы стресса включают в себя повышенную тревожность, раздражительность, снижение памяти и работоспособности, подавленность, апатию, нарушение сна, хроническую усталость, а также болевые синдромы различной локализации (головную боль, боль в груди, шее, мышцах плеч и спины и др.). Со временем психологический стресс может привести к развитию клинической депрессии и/или соматических заболеваний. Если вовремя не прервать патологическую цепочку, заблокировав действие провоцирующих факторов, запускается процесс эпигенетической регуляции, развиваются локальные патологические события, сопровождающиеся поражением наиболее уязвимых органов-мишеней. Соматизация стресса — сценарий, хорошо известный специалистам и заключающийся в появлении болезней физического тела в результате длительного воздействия психологических факторов [2].

Беременные женщины часто испытывают влияние разнообразных стрессорных факторов. Около 30% из них на разных этапах гестации имеют клинические проявления психологического стресса. В период пандемии COVID-19 этот показатель существенно возрос и превысил 50% [3, 4]. Некоторые категории беременных особенно подвержены психологическому стрессу, тревоге и даже депрессии — например, пациентки с анамнезом невынашивания. Установлено, что тревожные и депрессивные расстройства у них возникают в 45 и 37% случаев соответственно. Предрасполагающими факторами являются низкий и средний социальный уровень, недостаточное образование, продолжительность брака более 5 лет при отсутствии детей, возраст старше 35 лет [5]. Те же тенденции демонстрируют женщины с многоплодной беременностью, причем пренатальный стресс у них возрастает с увеличением срока гестации [6]. Главным стрессором является беспокойство о безопасности беременности и родов. Как выяснилось, уровень пренатального стресса на поздних сроках многоплодной беременности различается в зависимости от индекса массы тела и образования женщин. В конечном итоге это приводит к увеличению числа различных перинатальных осложнений, например, риска преждевременного разрыва плодных оболочек.

Уязвимыми к стрессу оказались и беременные, прошедшие процедуры вспомогательных репродуктивных технологий. Им присущи чувства тревоги, одиночества, пониженная самооценка. Результаты перекрестного неинтервенционного обсервационного исследования 324 пациенток показали, что эти женщины имеют иной психологический про-

филь, часто подвергаются риску депрессий и нуждаются в помощи для уменьшения стрессовых жизненных событий и беспокойства [7].

С повышенным уровнем тревожности связано такое частое во время беременности состояние, как железодефицитная анемия. Анализ данных 1273 женщин показал, что риск клинической депрессии у беременных с анемией не отличался от такового у здоровых пациенток, но тревога и беспокойство (проявления психологического стресса) наблюдались чаще [8]. Особенно заметной эта связь была в поздние сроки беременности. Результаты мультицентрового исследования D.W. Kwak и соавт., напротив, продемонстрировали, что психика женщин наиболее уязвима в постнатальный период [9].

Индивидуальная реакция на воздействие стрессоров, а также способность быстро восстанавливать механизмы компенсации различаются и во многом зависят от генетических детерминант. Идентифицированы многочисленные гены-кандидаты, связанные с регуляцией стресса. Например, на модели животных установлено, что изменения в гене рецептора глюкокортикоида, влияющего на его чувствительность, связаны с депрессией. А точечные мутации 3 нуклеотидов гена *FKBP5* меняют реакцию кортизола на социальные стрессоры у людей. В то же время появляется все больше свидетельств о том, что эпигенетические факторы также играют важную роль в молекулярных процессах, лежащих в основе длительного воздействия стресса на здоровье человека. В том числе доказаны эффекты стресс-зависимой эпигенетической модификации в отношении фенотипизации генетических особенностей у потомства [10, 11].

Негативное влияние психологического стресса на течение беременности и ее исходы не подлежит сомнению, а патогенетические механизмы активно изучаются. Типичными последствиями стресса являются нарушение внутриутробного развития плода и снижение его адаптационных возможностей. Повышается риск внутриутробной гипоксии, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении. Возможной причиной этих осложнений является повышенный уровень кортизола у матери. В физиологических условиях фермент 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа (11-β-HSD2) инактивирует материнский кортизол, снижая тем самым уровень глюкокортикоидов в плаценте. Пренатальное воздействие стресса, однако, приводит к подавлению этого фермента, что в свою очередь подвергает плод влиянию более высоких уровней кортикостероидов с последующей клинической реализацией. Наиболее чувствительна к влиянию глюкокортикоидов и плацентарного кортикотропин-рилизинг-гормона нервная система плода. Поэтому вполне закономерным является воздействие пренатального стресса на плодовый нейрогенез. Повышенные уровни гормонов стресса находятся во взаимосвязи со структурными изменениями головного мозга плода, а именно — с уменьшением объема коры, плотности нейронов в лимбических областях, синаптической пластичности и нейротрансмиссии. Кроме того, вызванное стрессом метилирование определенных генов ассоциировано с долгосрочными эффектами, в частности, восприимчивостью к психосоматическим расстройствам в постнатальном периоде. Пониженная регуляция или дефицит плацентарного 11-β-HSD2 также связаны со значительным ограничением роста плода, низкой массой тела при рождении и неблагоприятным кардиометаболическим профилем во взрослом возрасте [12–15].

Большой интерес представляют работы, демонстрирующие влияние психологического стресса на микробиом и локальные микробиоты. Установлено, что материнский стресс

уже на этапе прекоцепции, а также во время беременности влияет на микробиоту кишечника и влагалища у женщины, что в свою очередь изменяет микробиом и метаболический статус плода и новорожденного. Передача индуцированной стрессом материнской дисбиотической микробиоты кишечника или влагалища плоду и новорожденному формирует стрессовые реакции у потомства во взрослом возрасте посредством нарушения регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Все больше данных свидетельствуют о том, что дисфункция микробиоты является ключевым повторяющимся элементом у пациентов с нервно-психическими расстройствами, такими как расстройства аутистического спектра, поведенческие расстройства, тревога, когнитивные нарушения и депрессия [16–18]. Таким образом, микробиота кишечника, которую можно легко изменить с помощью комбинации диеты и пробиотиков, является многообещающей мишенью для защиты от вредного воздействия стресса на ось кишечник–мозг. Исследования на животных показали, что пробиотики уменьшают тревожное поведение в ответ на физический стресс. Есть и клинические данные. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании добровольцы получали пробиотик в течение 30 дней с последующей оценкой его эффекта. Оказалось, что такая тактика существенно снижала психологический дистресс у испытуемых и уменьшала у них депрессивные симптомы. Механизмы, лежащие в основе подобных эффектов, могут включать противовоспалительное действие и регуляцию метаболизма триптофана, синтеза 5-гидрокситриптамина и оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники [19, 20].

Стресс-зависимое нарушение микробиома матери оказывает влияние не только на нервную систему, но и на другие органы плода и новорожденного. В работах последних лет продемонстрирована взаимосвязь между пренатальным стрессом у матери и развитием некротизирующего колита у новорожденных — тяжелого заболевания, чаще поражающего недоношенных детей и характеризующегося высокой смертностью. На экспериментальных моделях показано, что дисбиоз кишечника у новорожденных крысят закономерно наследуется от самок, подверженных влиянию стресса и имеющих в связи с этим дисбиотический микробиом. Причем установлено, что более выраженное поражение толстой кишки встречается у потомства женского пола [21, 22]. Такая гендерность, скорее, исключение, т.к. в целом наименьшую устойчивость к стресс-зависимым повреждающим факторам демонстрируют плоды мужского пола. Они чаще погибают внутриутробно, что существенно влияет на гендерную пропорцию живорожденных детей у женщин, перенесших стресс на этапе прекоцепции и во время беременности [23].

Основная часть исследований, касающихся воздействия материнского стресса, посвящена постимплантационному этапу. В то же время пока мало изучены механизмы, с помощью которых на развитие потомства влияет стресс до зачатия. Однако определенная информация уже накоплена. В частности, генеалогические исследования у людей, переживших Холокост, показывают, что чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у потомства может быть изменена посредством нарушений в метилировании ДНК генов, регулирующих стресс [24]. Есть также данные о том, что материнский стресс перед зачатием программирует развитие потомства посредством эпигенетических изменений непосредственно в ооцитах. Так, H. Zaidan и соавт. подвергли стрессу самок крыс и обнаружили, что экспрессия кортикотропин-релизинг-гормона в их ооцитах была

в 18,5 раза выше, чем в контрольной группе [25]. Возможно, влияние на потомство оказывает и стресс, перенесенный задолго до наступления беременности, например, в подростковом и юношеском возрасте. Поддерживают эту идею N.K. Моог и соавт., которые показали, что жестокое обращение с будущей матерью в детстве коррелирует с существенно большей (в среднем на 25%) выработкой кортикотропного релизинг-гормона во время беременности [26]. А результаты анализа 1948 пар «мать–ребенок» продемонстрировали, что психотравмирующие события в детстве будущей матери являются независимым фактором, усиливающим негативное действие стресса во время беременности и приводящим к нарушению психического здоровья потомства [27].

На развитие нервной системы плода и риск его заболеваний влияют и стрессовые воздействия со стороны отца. Это связано с изменениями эпигенетических меток в сперме с основным акцентом на перепрограммирование метилирования ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и малые некодирующие РНК [28]. Установлено, что перенос информации о стрессе у отца осуществляется экстрацеллюлярными везикулами его сперматозоидов. Это потенциально способно изменять развитие плода и сказываться на его нервной системе и реактивности к стрессу в последующем. Примечательно, что протеомная и транскриптомная оценка показали резкие изменения в везикулах сперматозоидов даже спустя длительное время после окончания действия стрессоров [29].

Не только нервная система, но и физические кондиции детей, чьи родители подвергались психологическому стрессу до зачатия, имеют значительные особенности. В частности, эти новорожденные демонстрируют более низкую массу. Данный факт был показан на примере 490 пар женщина–ребенок [30]. Постнатальное развитие детей также сопряжено с рядом проблем. Оно характеризуется увеличением вероятности нарушений психомоторных отклонений, расстройств аутистического спектра, снижения интеллекта. F. Amici и соавт. изучали данные 373 пар мать–ребенок у женщин с психологическим стрессом во время беременности и отслеживали развитие детей до 10-летнего возраста. На основании полученных результатов было установлено, что негативное влияние внутриутробного стресса сохранялось на протяжении всего периода наблюдения [31]. Также у потомства повышается риск врожденной соматической патологии, в частности, возрастают шансы формирования врожденных пороков сердца [32].

Неожиданностью оказалась способность пренатального стресса у женщины влиять на физическое и психическое здоровье ее внуков. В качестве возможного патогенетического механизма подобного сценария обсуждается нарушение метилирования ряда аннотированных генов [33]. Потенциальными последствиями, связанными с экспрессией генов-кандидатов, могут стать заболевания сердечно-сосудистой системы, пороки развития желудочно-кишечного тракта и скелета, депрессия у потомства через поколение. Процесс транскрипционной передачи сигналов стресса носит, по-видимому, универсальный характер. Результаты экспериментального исследования N.A. Lopes и соавт. продемонстрировали, что фенотипические стресс-индуцированные изменения у крыс эпигенетически передаются потомству и второго, и третьего поколения. В развитии такого сценария обсуждается роль медиаторов воспаления и нейроэндокринных посредников [34].

Подлежит изучению еще один важный аспект, касающийся негативного влияния психологического стресса во время

беременности. Известно, что в этот период формируется материнское программирование, основным компонентом которого является материнско-фетальная привязанность — связь между женщиной и плодом, зависящая от когнитивных и эмоциональных способностей воспринимать другое человеческое существо. Материнско-фетальная привязанность связана с личностными характеристиками женщины, и она принципиально важна для психологического и соматического здоровья будущего ребенка [35]. На примере 372 женщин из больниц в Австралии было продемонстрировано, что более высокая постнатальная связь с ребенком предопределяется сильной антенатальной связью, которая может нарушаться в связи с депрессивными симптомами и стрессом у матери во II и III триместрах беременности. Помощь в формировании материнско-фетальной привязанности должна включать в себя не только информационную, но и эмоциональную поддержку, обучение женщины методам борьбы со стрессом [36].

Как видно, проблема стресса у беременных представляется важной и требует серьезного подхода. Задачей акушера-гинеколога как лечащего врача является внимательная оценка признаков повышенной тревожности и стресса у наблюдаемых им беременных. Необходима также своевременная рекомендация по консультированию у клинического психолога. В штате многих женских консультаций имеется такой специалист. Он может оперативно оценить состояние женщины с помощью специальных тестов и шкал и выбрать для нее подходящие немедикаментозные методы преодоления стресса. Определенная сложность заключается в том, что доступ к услугам специалиста может быть ограничен по разным причинам. В этой связи большой интерес представляет крупное международное исследование SAMMIT, целью которого является сравнение эффективности психологической помощи специалистами (психологами, психиатрами и социальными работниками со стажем терапии  $\geq 5$  лет) и неспециалистами (медсестрами и акушерками, не имеющими формального образования в области охраны психического здоровья, но прошедшими короткое обучение). Также подлежат сравнению формат личного общения и телемедицина. Завершение исследования и его результаты ожидаются в недалеком будущем [37].

В любом случае не вызывает сомнения необходимость своевременного консультирования и обучения женщин немедикаментозным методам преодоления стресса, эффективность которых у беременных сегодня считается доказанной. К их числу относятся медитация, йога, физическая активность, экспрессивное (выразительное) письмо, метод биологической обратной связи. Например, даже умеренная физическая активность снижает вероятность пренатальной депрессии на 16% [38]. Большое значение имеет налаживание социальных связей, которые являются важным ресурсом управления стрессовыми расстройствами. Выявлено, что социальные связи представляют собой независимую переменную, связанную со стрессом у беременных. Во время беременности, особенно на поздних сроках, они закономерно ослабевают, увеличивая шансы формирования психологического стресса [39].

Женщины демонстрируют хорошую приверженность нефармакологическим способам преодоления тревоги и беспокойства. Однако следует помнить, что в компетенции акушера-гинеколога находится и обеспечение рациональной фармакологической поддержки пациентки. Тем более, что для этого есть реальные возможности с подтвержденной клинической эффективностью. Например, известно, что пред-

упредить развитие психологического стресса помогают витамины группы В. В систематическом обзоре L.M. Young и соавт. на примере 958 наблюдений представлены доказательства пользы добавок витаминов группы В (одновременный прием не менее 3 витаминов этой группы) для профилактики депрессии и тревожных состояний у здоровых групп населения и групп риска [40]. Патогенетическая основа протективного эффекта данных витаминов известна — они действуют как кофакторы в синтезе дофаминергических и серотонинергических нейротрансмиттеров. Эти нейромедиаторы участвуют в регуляции настроения, снижении тревоги.

Большим преимуществом обладают витаминно-минеральные комплексы (ВМК). J. Du и соавт. показали, что комплекс микронутриентов, включая витамины группы В, фолиевую кислоту, витамин С, цинк, омега-3-жирные кислоты, может улучшить нейрокогнитивную функцию и иметь терапевтические преимущества при лечении тревоги и депрессии [41]. И это не случайно. Сегодня доказано, что ряд важных физиологических функций витаминов и микроэлементов реализуется только при условии их синергизма [42].

ВМК (при содержании в них всех компонентов исключительно в профилактических дозах, не превышающих дневную потребность) рассматриваются в качестве компонента лечебного питания, которое требуется для решения терапевтических и профилактических задач и обеспечения здорового образа жизни. Согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» лечащий врач (например, акушер-гинеколог), наряду с рекомендациями по здоровому образу жизни, может назначать зарегистрированные в России биологически активные добавки для профилактики или устранения дефицита макро- и микроэлементов. Такая тактика актуальна и во время беременности, и на этапе предгравидарной подготовки. Интерес к ней постоянно растет. Это связано с появлением большого количества убедительных данных о том, что прием ВМК более эффективен, чем назначение изолированных добавок фолиевой кислоты и железа. По результатам анализа 72 исследований, в которых оценены исходы родов 451 723 женщин, установлено, что при применении ВМК улучшались такие ключевых показатели, как процент преждевременных родов, недоношенности и низкой массы тела плода [43].

Микронутриентный дефицит у беременных женщин — явление, широко распространенное в мире. В России, по данным ГУ НИИ питания РАМН, сочетанный дефицит трёх и более витаминов и минералов диагностируют у 70–80% беременных независимо от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности [44]. Значит, абсолютное большинство пациенток нуждаются в приеме микронутриентов при подготовке к беременности и на всех ее этапах.

В клинической практике с этой целью используются различные средства. Особый интерес представляет ВМК Витрум® Пренатал Плюс, который содержит все наиболее важные витамины и минералы, необходимые для беременных и кормящих женщин, а также для пациенток, которые только планируют беременность. Особенно важен усиленный состав витаминов группы В, так необходимых для профилактики тревоги и стресса. Дозы всех компонентов приближены к суточной потребности беременных и не создают предпосылок для перегрузки. Еще одним преимуществом данного ВМК является отсутствие в составе таблетки красителей и ароматизаторов. Рационально подобранный спектр



витаминов и минералов в виде безопасных хелатных соединений в рекомендованных дозах, а также отсутствие дополнительных компонентов, влияющих на органолептические свойства, позволяет рекомендовать его и для профилактики витаминно-минерального дефицита, и для снижения уровня тревоги и стресса у беременных, а также на этапе предгравидарной подготовки и в послеродовом периоде.

Таким образом, проблема психологического стресса у беременных является важной не только с точки зрения влияния этого состояния на здоровье женщины, течение

беременности и перинатальные исходы. Стресс до и во время беременности отражается на потомстве в долгосрочной перспективе, нарушая его физические кондиции, негативно отражаясь на функциях центральной нервной системы. Поэтому в современной акушерской практике актуальными будут и врачебная осторожность, и своевременное консультирование со специалистами, и полноценное использование всех возможностей немедикаментозной и фармакологической поддержки, направленных на преодоление тревоги и стресса на каждом этапе гестации.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Зефирова Т.П. — постановка проблемы, обзор публикаций по теме статьи, разработка концепции статьи, написание текста рукописи, критический анализ литературы, утверждение рукописи для публикации; Мухаметова Р.Р. — проверка критически важного содержания.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Zefirova, T.P. — problem setting, thematic publications reviewing, concept, text of the article, critical analysis of literature, approval of the manuscript for publication; Mukhametova, R.R. — review of critically important material.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

### Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.  
The study was supported by Nizhpharm JSC (group of companies STADA); the opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

### Об авторах / About the authors

Зефирова Татьяна Петровна / Zefirova, T.P. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». 420012, Россия, г. Казань ул. Бултерова, д. 36. eLIBRARY.RU SPIN: 4317-5101. <https://orcid.org/0000-0001-6785-6063>. E-mail: [tzeffirova@gmail.com](mailto:tzeffirova@gmail.com)  
Мухаметова Рената Рузалева / Mukhametova, R.R. — врач — акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1985-2846. <https://orcid.org/0000-0002-7599-7998>. E-mail: [rena-super2@rambler.ru](mailto:rena-super2@rambler.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tsigos C., Kyrou I., Kassi E. et al. Stress: endocrine physiology and pathophysiology. review. In: *Endotext*. South Dartmouth; 2000.
2. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В. Функциональные изменения гипофизарно-гонадного и тиреоидного эндокринных звеньев в ответ на стрессовые факторы. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-5):1010–1014. Kubasov R.B., Barachevsky Yu.E., Lupachev V.V. Functional changes in pituitary-gonadal and thyroid endocrine parts in response to stress factors. *Fundamental researches*. 2014;(10-5):1010–1014. (in Russian).
3. Loomans E.M., van Dijk A.E., Vrijkotte T.G.M. et al. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi-ethnic community-based birth cohort. *Eur. J. Public Health*. 2013;23(3):485–491. DOI: 10.1093/eurpub/cks097
4. Tomfohr-Madsen L.M., Racine N., Giesbrecht G.F. et al. Depression and anxiety in pregnancy during COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2021;300:113912. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113912
5. Gao L., Qu J., Wang A.Y. et al. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *J. Reprod. Infant. Psychol*. 2020;38(5):497–508. DOI: 10.1080/02646838.2019.1652730
6. Wang W., Wen L., Zhang Y. et al. Maternal prenatal stress and its effects on primary pregnancy outcomes in twin pregnancies. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol*. 2020;41(3):198–204. DOI: 10.1080/0167482X.2019.1611776
7. Ramiro-Cortijo D., Soto-Balbuena C., Rodriguez-Muñoz M.F. Early association factors for depression symptoms in pregnancy: a comparison between spanish women spontaneously gestation and with assisted reproduction techniques. *J. Clin. Med*. 2021;10(23):5672. <https://doi.org/10.3390/jcm10235672>
8. Kempainen L., Mattila M., Ekholm E. et al. Gestational anemia and maternal antenatal and postpartum psychological distress in a prospective. *FinnBrain Birth Cohort Study*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):704. DOI: 10.1186/s12884-022-05032-z
9. Kwak D.W., Kim S., Lee S.Y. et al. Maternal Anemia during the First Trimester and Its Association with Psychological Health. *Nutrients*. 2022;14(17):3505. DOI: 10.3390/nu14173505
10. Andrawus M., Sharvit L., Atzmon G. Epigenetics and pregnancy: conditional snapshot or rolling event. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(20):12698. DOI: 10.3390/ijms232012698
11. Keenan K., Hipwell A.E., Class Q.A., Mbayiwa K. Extending the developmental origins of disease model: impact of preconception stress exposure on offspring neurodevelopment. *Dev. Psychobiol*. 2018;60(7):753–764. DOI: 10.1002/dev.21773
12. Rächitá A., Strete G.E., Suciu L.M. et al. psychological stress perceived by pregnant women in the last trimester of pregnancy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(14):8315. DOI: 10.3390/ijerph19148315
13. O'Donnell K.J., Bugge Jensen A., Freeman L. et al. Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11β-HSD2. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):818–826. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.014
14. Kassotaki I., Valsamakis G., Mastorakos G., Grammatopoulos D.K. Placental CRH as a signal of pregnancy adversity and impact on fetal neurodevelopment. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:714214. DOI: 10.3389/fendo.2021.714214
15. Konstantakou P., Mastorakos G., Vrachnis N. et al. Dysregulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: implications during pregnancy and beyond. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2017;30(3):284–293. DOI: 10.3109/14767058.2016.1171308
16. Jašarević E., Howard C.D., Morrison K. et al. The maternal vaginal microbiome partially mediates the effects of prenatal stress on

- offspring gut and hypothalamus. *Nat. Neurosci.* 2018;21(8):1061–1071. DOI: 10.1038/s41593-018-0182-5
17. Yeramilli V., Cheddadi R., Shah J. et al. A review of the impact of maternal prenatal stress on offspring microbiota and metabolites. *Metabolites.* 2023;13(4):535. DOI: 10.3390/metabo13040535
  18. Zaboski B.A., Storch E.A. Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: a brief review. *Future Neurol.* 2018;13(1):31–37. DOI: 10.2217/fnl-2017-0030
  19. Abildgaard A., Elfving B., Hokland M. et al. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:40–48. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.014
  20. Li J., Wang J., Wang M. et al. Bifidobacterium: a probiotic for the prevention and treatment of depression. *Front. Microbiol.* 2023;14:1174800. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1174800
  21. Brawner K.M., Yeramilli V.A., Kennedy B.A. et al. Prenatal stress increases IgA coating of offspring microbiota and exacerbates necrotizing enterocolitis-like injury in a sex-dependent manner. *Brain Behav. Immun.* 2020;89:291–299. DOI:10.1016/j.bbi.2020.07.008
  22. Cheddadi R., Narendra Khandekar N., Yeramilli N., Colin M. The impact of maternal stress on the development of necrotizing enterocolitis: a comprehensive review. *Semin. Pediatr. Surg.* 2023;32(3):151324. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2023.151324
  23. Walsh K., McCormack C.A., Webster R. et al. Maternal prenatal stress phenotypes associate with fetal neurodevelopment and birth outcomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(48):23996–24005. DOI: 10.1073/pnas.1905890116
  24. Bierer L.M., Bader H.N., Daskalakis N.P. et al. Intergenerational effects of maternal holocaust exposure on FKBP5 methylation. *Am. J. Psychiatry.* 2020;177(8):744–753. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19060618
  25. Zaidan H., Leshem M., Gaisler-Salomon I. Prereproductive stress to female rats alters corticotropin releasing factor type 1 expression in ova and behavior and brain corticotropin releasing factor type 1 expression in offspring. *Biol. Psychiatry.* 2013;74(9):680–687. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.04.014
  26. Moog N.K., Buss C., Entringer S. et al. Maternal exposure to childhood trauma is associated during pregnancy with placental-fetal stress physiology. *Biol. Psychiatry.* 2016;79(10):831–839. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.08.032
  27. Bush N.R., Noroña-Zhou A., Coccia M., Rudd K.L. Intergenerational transmission of stress: multi-domain stressors from maternal childhood and pregnancy predict children's mental health in a racially and socioeconomically diverse, multi-site cohort. *Soc. Psychiatr Epidemiol.* 2023. DOI: 10.1007/s00127-022-02401-z
  28. Chan J.C., Nugent B.M., Bale T.L. Parental advisory: maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol. Psychiatry.* 2018;83(10):886–894. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.005
  29. Chan J.C., Morgan C.P., Leu N.A. et al. Reproductive tract extracellular vesicles are sufficient to transmit intergenerational stress and program neurodevelopment. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1499. DOI: 10.1038/s41467-020-15305-w
  30. Hipwell A.E., Fu H., Tung I. et al. Preconception stress exposure from childhood to adolescence and birth outcomes: the impact of stress type, severity and consistency. *Front. Reprod. Health.* 2023;4:1007788. DOI: 10.3389/frph.2022.1007788
  31. Amici F., Röder S., Kiess W. et al. Maternal stress, child behavior and the promotive role of older siblings. *BMC Public Health.* 2022;22(1):863. DOI: 10.1186/s12889-022-13261-2
  32. Gu J., Guan H.-B. Maternal psychological stress during pregnancy and risk of congenital heart disease in offspring: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 2021;291:32–38. DOI: 10.1016/j.jad.2021.05.002
  33. Serpeloni F., Radtke K., de Assis S.G. et al. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study. *Transl. Psychiatry.* 2017;7(8):e1202. DOI: 10.1038/tp.2017.153
  34. Lopes N.A., Ambeskovic M., King S.E. et al. Environmental enrichment promotes transgenerational programming of uterine inflammatory and stress markers comparable to gestational chronic variable stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3734. DOI: 10.3390/ijms24043734
  35. Кельмансон И.А. Материнско-фетальная привязанность как естественный феномен беременности и формирования материнства. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2023;1:12–18. Kelmanson I.A. Maternal-fetal attachment as a natural phenomenon of pregnancy and maternity development: a review. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2023;1:12–18. (in Russian). DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202127
  36. Rossen L., Hutchinson D., Wilson J., Burns L. Predictors of postnatal mother–infant bonding: the role of antenatal bonding, maternal substance use and mental health. *Arch. Womens Ment. Health.* 2016;19(4):609–622. DOI 10.1007/s00737-016-0602-z
  37. Singla D.R., Meltzer-Brody S.E., Silver R.K. et al. Scaling Up Maternal Mental healthcare by Increasing access to Treatment (SUMMIT) through non-specialist providers and telemedicine: a study protocol for a non-inferiority randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):186. DOI: 10.1186/s13063-021-05075-1
  38. Sánchez-Polán M., Franco E., Silva-José C., Gil-Ares J. Exercise during pregnancy and prenatal depression: a systematic review and meta-analysis. *Front. Physiol.* 2021;12:640024. DOI: 10.3389/fphys.2021.640024
  39. Pasha H., Faramarzi M., Chehrizi M. et al. Role of social capital and self-efficacy as determinants of stress in pregnancy. *Tzu. Chi. Med. J.* 2021;33(3):301–306. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj\_156\_20
  40. Young L.M., Pipingas A., White D.J. et al. A systematic review and meta-analysis of b vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: effects on healthy and 'at-risk' individuals. *Nutrients.* 2019;11(9):2232. DOI: 10.3390/nu11092232
  41. Du J., Zhu M., Bao H. et al. The role of nutrients in protecting mitochondrial function and neurotransmitter signaling: implications for the treatment of depression, PTSD, and suicidal behaviors. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016;56(15):2560–2578. DOI: 10.1080/10408398.2013.876960
  42. Godswill A.G., Somtochukwu I.V., Ikechukwu A.O., Kate E.C. Health benefits of micronutrients (vitamins and minerals) and their associated deficiency diseases: a systematic review. *Int. J. Food Sci.* 2020;3(1):1–32. DOI: https://doi.org/10.47604/ijf.1024
  43. Oh C., Keats E.C., Bhutta Z.A. Vitamin and Mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2020;12(2):491. DOI: 10.3390/nu12020491
  44. Серов В.Н. Информационное письмо Российского общества акушеров-гинекологов. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(2):84–88. Serov V.N. Information letter of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):84–88. (in Russian). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-84-88 ■

Поступила / Received: 31.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 31.08.2023



# Менопаузальный переход — фокус на раннее и эффективное снижение кардиометаболических рисков

С.В. Юренева<sup>1</sup> ✉, Я.А. Орлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** рассмотреть особенности факторов риска и частоту встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у женщин среднего зрелого возраста с фокусированием на период менопаузального перехода, который имеет ключевое значение для проведения ранней профилактики.

**Основные положения.** Исследования показали четкие паттерны неблагоприятных изменений в распределении жировой ткани, липидного профиля, структурных и функциональных показателей сосудистого здоровья в течение менопаузального перехода независимо от этапа старения женщины.

**Заключение.** Кардиометаболическое здоровье женщин среднего возраста систематически недооценивается, период менопаузального перехода может быть критическим окном возможностей для начала ранних превентивных вмешательств на основе междисциплинарного подхода и назначения менопаузальной гормональной терапии.

**Ключевые слова:** здоровое старение, менопауза, менопаузальный переход, сердечно-сосудистые риски, превентивные стратегии, менопаузальная гормональная терапия.

**Для цитирования:** Юренева С.В., Орлова Я.А. Менопаузальный переход — фокус на раннее и эффективное снижение кардиометаболических рисков. Доктор.Ру. 2023;22(5):40–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-40-48



# Menopausal Transition — Time for Early and Effective Targeting of Cardiometabolic Risks

S.V. Yureneva<sup>1</sup> ✉, Ya.A. Orlova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskiye Gory, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Aim:** to examine the features of risk factors and cardiovascular diseases in middle-aged women with a focus on period of the menopausal transition, which is of key importance to early prevention.

**Key Points.** The studies showed distinct patterns of adverse changes in fat distribution, lipid profile, structural and functional indicators of vascular health during the menopausal transition regardless of aging.

**Conclusion.** The cardiometabolic health of middle-aged women is systematically underestimated; the period of menopausal transition may be a critical window of opportunity for initiation of early preventive interventions based on a multidisciplinary approach and menopausal hormone therapy.

**Keywords:** healthy aging, menopause, menopause transition, cardiovascular risks, preventive strategies, menopausal hormone therapy.

**For citation:** Yureneva S.V., Orlova Ya.A. Menopausal transition — time for early and effective targeting of cardiometabolic risks. Doctor.Ru. 2023;22(5):40–48. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-40-48

## ВВЕДЕНИЕ

Начиная с середины XX в. показатели ожидаемой продолжительности жизни населения неуклонно повышались в большинстве стран мира, включая Россию, за счет улучшения медицинской помощи, внедрения более эффективных программ социальной поддержки и реабилитации.

Параллельно существовавшему повышению ожидаемой продолжительности жизни закономерно растет доля пациентов пожилого и старческого возраста вследствие увеличения

распространенности связанных со старением хронических, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), глобально до 32% смертельных случаев происходит вследствие коронароторомбоза/ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний<sup>1</sup>. Поэтому в последние годы назрела острая необходимость в интеграции общественных, социальных усилий и медицинских вмешательств для профилактики возрастной коморбидности с целью устранения

✉ Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — E-mail: syureneva@gmail.com

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))



разрыва между продолжительностью жизни и отставанием показателей качества жизни стареющего населения, достигая так называемого «долголетия без болезней» [1].

По сравнению с мужчинами продолжительность жизни современных женщин больше, но в течение последней ее трети они сталкиваются с комплексом связанных со старением хронических заболеваний, в том числе различных сердечно-сосудистых расстройств. До недавнего времени исследователи и клиницисты уделяли основное внимание проблемам ССЗ у мужчин, возникающим в более раннем возрасте, однако вопросы снижения глобального бремени этих заболеваний у женщин приобретают все большее значение [2].

Наилучший путь для профилактики ССЗ — своевременное выявление факторов риска и заболеваний на ранней, доклинической стадии, когда вмешательства могут оказаться максимально эффективными. Как убедительно демонстрируют базы данных последних лет, для женщин критическим в этом отношении является период менопаузального перехода [2, 3]. В 2020 г. численность популяции женщин в переходном периоде и в постменопаузе в мире составляла 1 млрд, а к 2050 г. она может превысить 1,6 млрд<sup>2</sup>, поэтому вопросы сохранения сердечно-сосудистого здоровья женщин среднего возраста приобретают ключевое значение. К сожалению, женщины в возрасте 45–65 лет часто оказываются в своеобразной «серой зоне», когда сердечно-сосудистые нарушения уже развиваются, но ещё не диагностируются. Пора менять отношение клиницистов к вопросам здоровья этой возрастной группы женщин, особенно если уже имеются факторы риска и клинические проявления или подозрение на более высокий риск ССЗ [4].

Цель обзора: рассмотреть особенности факторов риска и частоту встречаемости ССЗ у женщин среднего зрелого возраста с фокусом на период менопаузального перехода, имеющий ключевое значение для ранней профилактики.

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ВЕДУЩАЯ ПРИЧИНА СМЕРТНОСТИ ЖЕНЩИН

По данным ВОЗ, кардиометаболические расстройства, а именно ССЗ, к которым в последнее время добавился сахарный диабет, остаются лидирующей причиной смертности в мире в течение уже 20 лет<sup>3</sup>. На долю болезней сердца сегодня приходится 16% случаев смерти в мире, а в России этот показатель достигает 47%.

На протяжении последних десятилетий был достигнут значительный успех в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, однако отмечена тревожная тенденция замедления этого снижения у лиц в возрасте младше 55 лет, особенно у женщин [5].

Оценка клиницистами угрозы ССЗ у молодых женщин представляется заниженной, поэтому тем большее значение приобретают своевременные меры профилактики. Два главных принципа лежат в основе успешных превентивных стратегий при различных заболеваниях:

- определение наиболее чувствительных с биологической точки зрения периодов в жизненном цикле женщин для своевременного осуществления максимально эффективных вмешательств;
- использование эффективных мер профилактики и своевременное обнаружение постепенно накапливающихся

факторов риска, способствующих возникновению доклинических нарушений.

К сожалению, осведомленность о ССЗ как основной причине смертности остается недостаточной как среди женщин, так и среди врачей. По данным опроса, проведенного экспертами Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, AHA), число респондентов, знающих о том, что именно ССЗ являются «кубийцей номер один» в женской популяции, составило 56% [6].

Таким образом, хотя ССЗ остаются ведущей причиной смертности женщин, отношение к этой проблеме не отвечает современным требованиям, включающим осведомленность об особенностях течения ССЗ и факторов риска у женщин; своевременное выявление факторов риска с участием врачей смежных специальностей, особенно кардиологов; эффективную профилактику и доступ к равноценному для лиц обоего пола лечению, разработанному на основе доказательных данных [7].

## ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФАКТОРОВ РИСКА У ЖЕНЩИН

Появляется все больше публикаций, посвященных фундаментальному влиянию биологического женского пола и связанных с ним социокультурных гендерных факторов на сложности с постановкой диагноза, некоторые различия в клинических сердечно-сосудистых проявлениях, более высокую смертность после острого коронарного события по сравнению с мужчинами. Женщины реже получают профилактическую помощь и эффективное современное лечение, основанное на принципах доказательной медицины. При рассмотрении данных регистров коронарных вмешательств выявлено, что женщины составляют только четвертую часть из них. У женщин чаще встречается сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, а у мужчин — со сниженной фракцией изгнания. Частота мерцательной аритмии и связанного с нею ишемического инсульта, как и смерти от него, также выше у женщин, чем у мужчин.

В течение жизни паттерн развития атеросклеротических сосудистых изменений имеет половые отличия. У женщин выше распространенность коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД), в то время как у мужчин чаще встречается развивающееся в более раннем возрасте обструктивное поражение коронарных артерий (КА) [8, 9].

В возрасте 45–65 лет необструктивное поражение КА в 2 раза чаще диагностируется у женщин, часто в комбинации с коронарными вазомоторными расстройствами, такими как спазм и эндотелиальная дисфункция [4]. Например, в США ишемия без обструктивного поражения КА встречается у более чем 4 млн пациентов (> 60% женщин) с клиническими проявлениями при нормальных показателях коронарной ангиографии или со стенозом этих сосудов < 50% [9]. Частота инфаркта миокарда без обструктивного поражения КА в 2 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами. Распространенность других типов инфаркта миокарда, таких как спонтанная диссекция КА, встречающаяся в 34% случаев у женщин в возрасте < 60 лет, и синдрома Такоубо также выше в женской популяции. Примечательно, что у женщин в возрасте 40–60 лет часто (до 80% от всех случаев) обнаруживается тесная взаимосвязь между спонтанной

<sup>2</sup> World population prospects 2019. New York: United Nations Population Division; 2020. <https://population.un.org/wpp/>

<sup>3</sup> Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>

диссекцией КА и фибромышечной дисплазией, поражающей артерии среднего размера и приводящей к стенозу без атеросклеротических или воспалительных изменений [10]. При этом исследователи обращают внимание на то, что женщины с фибромышечной дисплазией часто имеют в анамнезе различные гипертензивные расстройства во время беременности, страдают мигренью и ранними формами артериальной гипертензии.

Хотя распространенность инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ чаще встречается у мужчин в возрасте < 60 лет, у женщин смертность, как правило, выше, что может объясняться особенностями анатомического развития: меньшим диаметром сосудов и коллатеральным кровотоком. Еще одна характерная особенность женщин — более высокая частота коронарных факторов риска и наличие сопутствующих заболеваний по сравнению с мужчинами, даже после поправки на возраст [11].

Измерение коронарного кальциевого индекса (coronary artery calcium, САС) с помощью компьютерной томографии сердца является важным инструментом в прогнозировании риска ССЗ, поскольку позволяет точно определить тяжесть атеросклеротического поражения артерий. Использование индекса САС включено в последние британские рекомендации NICE и рекомендуется для женщин в возрасте < 45 лет с промежуточными показателями риска ССЗ и/или с наличием кардиальных симптомов<sup>4</sup>. По многим данным, прогнозирующее значение индекса САС в отношении сердечно-сосудистой смертности значительно выше у женщин, чем у мужчин [12]. Ранее повышение индекса САС чаще отмечается у женщин с неблагоприятным анамнезом, страдающих диабетом, и у курильщиц. Показательно, что у женщин с преэклампсией в анамнезе вдвое выше риск выявления негативных сдвигов индекса САС в возрасте 50 лет по сравнению с общей популяцией. При получении данных о кальцификации КА как проявления доклинического атеросклероза следует предоставить женщине соответствующие рекомендации по приверженности более здоровому образу жизни и назначить необходимое лечение.

В целом, риск ССЗ у женщин среднего возраста остается недооцененным и, безусловно, требует своевременного междисциплинарного внимания с участием кардиологов. Отмечаемое в последнее время повышение интереса кардиологов к патофизиологии КА потенциально может способствовать новым диагностическим и терапевтическим достижениям при ведении женщин среднего возраста с КМД.

### СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Классические немодифицируемые (возраст и пол) и общеизвестные модифицируемые факторы риска ССЗ (курение, ожирение, гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и гиподинамия) общеизвестны. Однако женщины среднего возраста сталкиваются с дополнительными, характерными только для них факторами риска ССЗ: психологические стрессорные воздействия, способствующие развитию ИБС; нарушения, связанные с беременностью в анамнезе; некоторые достаточно распространенные гинекологические заболевания; переходный период и особенно несвоевременная (ранняя или преждевременная) менопауза [2].

### Психологические факторы и риски ССЗ

Психосоциологические особенности и социальный стресс могут оказывать значительное влияние на повышение риска ССЗ в женской популяции. Большинство женщин средних лет знакомы с «положением сэндвича», поскольку вынуждены решать проблемы своих детей и стареющих родителей. У женщин в возрасте < 60 лет хронический стресс может явиться ключевым триггерным фактором для развития некоторых типов ИБС, таких как коронарные вазомоторные нарушения или спонтанная диссекция КА. Напротив, классический образец обструктивного заболевания КА чаще бывает связан с традиционными факторами риска ССЗ и возникает у женщин в возрасте > 65 лет [13].

### Нарушения во время беременности

Получены многочисленные доказательства того, что неблагоприятное течение и исходы беременности, такие как гипертензивные расстройства, включая преэклампсию, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет (ГСД), низкий для гестационного возраста вес новорожденного, отслойка плаценты и привычные потери беременности, увеличивают вероятность появления факторов риска и развития последующих ССЗ (фатальная и нефатальная ИБС, инсульт, заболевания периферических артерий и сердечная недостаточность) [2, 14]. Многие из этих факторов упоминаются в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике [15]. В этом документе указывается, что ГСД резко повышает риск развития диабета (до 50%) в течение 5 лет после родов, и в 2 раза — риск развития ССЗ. Определение уровня глюкозы натощак или гликозилированного гемоглобина у таких женщин предпочтительнее, чем проведение перорального теста на толерантность к глюкозе.

### Гинекологические заболевания

Продолжают изучаться сложные взаимоотношения между встречаемостью ряда гинекологических заболеваний, таких как эндометриоз, поражающий до 10% женщин репродуктивного возраста, и повышением риска развития ССЗ [16]. Биологические механизмы, которые могут служить объяснением наблюдаемой корреляции, включают: хроническое воспаление, способствующее развитию эндотелиальной дисфункции, увеличение содержания биомаркеров окислительного стресса и дислипидемии. Синдром поликистозных яичников является наиболее распространенной эндокринопатией и затрагивает, по разным данным, 6–15% женщин репродуктивного возраста. Частота ИБС и цереброваскулярных расстройств у пациенток с этим расстройством выше по сравнению со здоровыми женщинами, что связано с неблагоприятным кардиометаболическим профилем [17]. Для этих женщин характерна высокая распространенность потенциальных факторов риска ССЗ в долгосрочной перспективе (относительный риск (ОР) в диапазоне от 2 до 4): метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови [18]. Согласно текущим рекомендациям женщины с синдромом поликистозных яичников должны проходить регулярное обследование на выявление кардиометаболических нарушений [15, 18].

<sup>4</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Recent-onset chest pain of suspected cardiac origin: assessment and diagnosis. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95>

Европейские кардиологи в своих рекомендациях особо отмечают повышение сердечно-сосудистых рисков ( $OR = 1,5$ ) у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (< 40 лет) и у женщин с ранней менопаузой (40–45 лет) [15]. Ранее полагали, что преждевременная недостаточность яичников встречается в женской популяции примерно в 1% случаев, но результаты недавних исследований показывают, что ее глобальная распространенность в мире может приближаться к 4% [19]. Ранняя менопауза возникает более чем у 10% женщин, при этом обнаружена линейная обратная корреляция с риском ИБС: каждое уменьшение возраста менопаузы на 1 год связано с повышением риска ИБС на 2%.

### ПЕРИОД МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА: КРИТИЧЕСКАЯ СТАДИЯ ДЛЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

Наступлению менопаузы предшествует период менопаузального перехода, который характеризуется ускоренной потерей ооцитов, изменением механизмов обратной связи половых стероидов и значительными гормональными колебаниями [20]. Согласно общепринятым критериям старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 (STRAW+10)) клинически переходный период сопровождается вариабельностью менструального цикла и/или появлением различных менопаузальных симптомов и длится вплоть до наступления менопаузы, которая устанавливается ретроспективно спустя год после прекращения менструаций [21]. В клинической практике продолжает широко использоваться термин «перименопауза», помимо переходного периода включающая также первый год постменопаузы.

За прошедшие 20 лет, согласно многим проспективным исследованиям, достигнут невероятный прогресс в оценке гормональных, клинических и метаболических изменений, характеризующих переходный период. Дизайн многих из них, включая Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), был специально разработан для изучения относительного вклада хронологического и репродуктивного старения в кардиометаболическое здоровье женщин [22]. Перименопауза у женщин может возникать в возрасте от 45 до 55 лет и быть достаточно длительной, однако возраст женщины на этот момент только на 47% определяется наследственными причинами, и множество дополнительных факторов регулируют «переход к эндокринному старению» [23]. Таким образом, главное влияние на сроки наступления перименопаузы оказывает не хронологический, а «биологический» возраст женщины.

В настоящее время пристальное внимание кардиологов приковано именно к периоду менопаузального перехода, поскольку для него характерны неблагоприятные изменения композиционного состава тела, уровня липидов/липопротеинов и показателей сосудистого здоровья, которые могут повышать кардиометаболические риски в последующем. В настоящее время умеренные/тяжелые вазомоторные симптомы относятся к важным факторам риска развития хронических заболеваний, особенно ССЗ, и они перестали быть предметом интереса только гинекологов [24]. Во всех действующих методических документах подчеркивается важность контроля за здоровьем женщин в течение перименопаузы [3, 20].

### ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ — ЭТО БОЛЬШЕ, ЧЕМ МЕНОПАУЗА

В дополнение к изменениям менструального цикла вазомоторные симптомы (приливы и ночной гипергидроз) являются еще одним важным клиническим маркером переходного

периода и встречаются примерно у 80% женщин среднего зрелого возраста, что ведет к резким ухудшениям качества жизни [3, 25, 26]. Результаты недавнего обзора продемонстрировали высокую распространенность умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе в возрасте 40–65 лет в 5 европейских странах (например, во Франции она достигала 31%, в Италии — 52%) [27]. У большинства женщин вазомоторные симптомы появляются на поздней стадии переходного периода, однако у некоторых из них приливы могут возникать более чем за 10 лет до менопаузы и без адекватного лечения продолжаться неопределенно долго.

Умеренные/тяжелые вазомоторные симптомы как проявления нейроваскулярной дисрегуляции способствуют ускоренному эпигенетическому старению [28, 29] и являются важным фактором риска развития ССЗ в будущем [24, 25, 30]. Растет число доказательств, свидетельствующих о необходимости лечения умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов, поскольку выявлена четкая корреляция между временем их появления, тяжестью/продолжительностью и состоянием кардиометаболического здоровья в будущем. Метаанализ результатов 10 исследований с участием 213 976 женщин, у которых в общей сложности возникло 10 037 сердечно-сосудистых событий, показал, что наличие выраженных вазомоторных симптомов коррелировало с повышенным риском ИБС, инсульта и ССЗ в целом, причем взаимосвязь с ИБС сохранялась после поправки на имеющиеся факторы риска ССЗ ( $OR = 1,28$ ) [31].

### РИСКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия признана ведущим фактором риска для ССЗ и повышения смертности женщин, поэтому рассматривается как одна из «самых существенных и обделенных вниманием проблем со здоровьем» [32]. Показано, что каждое увеличение уровня систолического артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст. и диастолического АД на 10 мм рт. ст. повышает в 2 раза смертность от ИБС и инсульта у женщин в возрасте 40–89 лет [33]. По мере старения повышение уровня АД наблюдается у лиц обоего пола, но у женщин среднего зрелого возраста эти сдвиги начинают опережать таковые у мужчин, при этом почти у 35% женщин с низкими показателями систолического АД в пременопаузе отмечается резкое его увеличение непосредственно после последней менструации [34].

До настоящего времени текущие пороги уровня АД для диагностики гипертензии и начала лечения остаются одинаковыми для лиц обоего пола [35]. Однако у женщин среднего зрелого возраста связанные с повышением уровня АД риски острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности и мерцательной аритмии могут повышаться при более низких значениях этого показателя по сравнению со сверстниками-мужчинами. Поэтому остается дискуссионным вопрос о величине порогового значения. Многочисленные данные показывают, что у женщин с гипертензией исходы некоторых заболеваний отличаются от таковых у мужчин вследствие следующих факторов [36]:

- чаще встречаются связанные с гипертензией поражения органов-мишеней;
- более распространена гипертрофия левого желудочка вследствие повышенных показателей артериальной жесткости и чаще ставится диагноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса;
- выше риск инсульта из-за увеличения жесткости сосудистой стенки;
- гипертрофия левого желудочка труднее поддается лечению;



- в большей степени расширяется левое предсердие, что связано с более высоким риском мерцательной аритмии;
- более распространены абдоминальное ожирение и хроническая болезнь почек.

Программа по поддержанию сердечно-сосудистого здоровья женщин среднего возраста должна обязательно включать максимально раннее обследование на наличие гипертензии для предотвращения будущих серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

### ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТОГО ЗДОРОВЬЯ

В течение менопаузального перехода при использовании различных визуализационных методов обследования были обнаружены неблагоприятные сосудистые изменения. Так, у участниц исследования SWAN Heart Study при измерении скорости распространения пульсовой волны от сонной до бедренной артерии выявлено значительное увеличение артериальной жесткости (на 7,5%) в течение года после последней менструации, которое сохранялось после поправок на наличие традиционных факторов риска [37].

В ходе углубленного изучения возможной взаимосвязи между некоторыми показателями качества жизни и сосудистым старением (повышением жесткости и эндотелиальной дисфункцией) выраженность сосудистых нарушений коррелировала с большей частотой и тяжестью менопаузальных симптомов, в меньшей степени — с качеством жизни и не была связана с наличием депрессии [38]. По-видимому, механизмы, лежащие в основе этих ассоциаций, могут включать хроническое воспаление и оксидативный стресс.

### Липидный обмен

Традиционно уровни различных липидов/липопротеинов относят к мощным прогнозирующим факторам риска ССЗ. Получены убедительные доказательства существенного повышения содержания общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ХС и аполипопротеина В, причем в течение короткого отрезка времени (за год до и спустя год после последней менструации) вне зависимости от влияния старения как такового [39].

Недавно было высказано предположение о возможном отличии роли липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ХС у женщин среднего и старшего зрелого возраста. По-видимому, это может быть связано с ослаблением в постменопаузе способности крупных частиц ЛПВП инициировать начальный этап обратного транспорта ХС от стенки сосудов к печени [40]. В своем недавнем Научном заявлении эксперты АНА указали на «отсутствие четкой взаимосвязи между уровнем ЛПВП-ХС и риском ССЗ у женщин в течение переходного периода, поскольку этот показатель последовательно не отражает наличие хорошего сердечно-сосудистого здоровья у женщин среднего зрелого возраста» [3].

Рассматривая изменения липидного обмена, нельзя не упомянуть о все возрастающем внимании к роли липопротеина (а) в генезе атеросклеротических ССЗ, что нашло отражение в последнем консенсусном документе Европейского общества по атеросклерозу [41]. Эксперты рекомендуют определять концентрацию липопротеина (а) у взрослых лиц хотя бы раз в течение жизни, а каскадное тестирование проводить в случае семейной гиперхолестеринемии, при исходно высоком уровне этого липопротеина или при ранних формах атеросклеротических ССЗ. Это тем более важно, что существуют половые различия в концентрации липо-

протеина (а), и если у мужчин она относительно стабильна, то у женщин после наступления менопаузы повышается.

### Метаболический синдром и сахарный диабет

В основе патогенеза метаболического синдрома, который характеризуется нарушением метаболизма глюкозы, гипертонией, центральным ожирением и дислипидемией, лежит развитие инсулинорезистентности. Хотя менопауза напрямую не связана с повышением уровней АД, инсулина или глюкозы, распространенность метаболического синдрома (и кластеров отдельных его компонентов), по-видимому, резко увеличивается с наступлением менопаузы независимо от эффектов хронологического старения. Результаты одного исследования четко продемонстрировали взаимосвязь между ранней менопаузой (< 45 и ≥ 45 лет) и неблагоприятными изменениями уровня инсулина и показателями HOMA-IR по сравнению с женщинами с нормальными сроками менопаузы [42]. Выявление метаболического синдрома в постменопаузе колеблется в диапазоне от 30% до 70% по сравнению с 14–45% у женщин репродуктивного возраста [43]. Более того, зарегистрировано ускоренное прогрессирование и увеличение тяжести этого расстройства уже в поздней пременопаузе и в течение перименопаузы, но не в постменопаузе ( $p < 0,05$ ).

Во время переходного периода организм женщины подвергается фенотипическим, метаболическим и биохимическим изменениям, способствующим увеличению риска СД 2 типа на 47% [44]. Получено достаточно доказательств того, что наличие СД повышает риск ССЗ у женщин в 2 раза по сравнению с мужчинами [45]. К главным отрицательным воздействиям диабета у женщин относят более выраженный диффузный характер поражения коронарных сосудов, повышение частоты КМД, риска развития диастолической сердечной недостаточности, частое объединение в кластеры факторов риска ССЗ и рост сопутствующих заболеваний. В целом, диабет у женщин — более сильный фактор риска для развития ИБС, сердечной недостаточности и инсульта по сравнению с мужчинами [44, 45].

### Повышение веса, композиционный состав тела и эктопический жир

В переходный период закладываются многие клинические показатели здоровья и общего благополучия женщин на долгую перспективу. Помимо влияния старения как такового, гормональные изменения в этот период (гипоэстрогения плюс относительная гиперандрогения) способствуют формированию важнейших факторов риска ССЗ, включая центральное/висцеральное ожирение [22]. Относительное преобладание содержания андрогенов определяется тем, что яичники женщин продолжают секретировать андрогены, причем их биодоступность может возрастать из-за характерного для переходного периода снижения уровня глобулина, связывающего половые стероиды. За трехлетний период наблюдения за женщинами в переходном периоде установлено повышение веса в среднем на 2,0–2,3 кг, но эти различия более тесно коррелировали с хронологическим, а не с репродуктивным старением (менопаузальным статусом) [39, 46]. Однако наступление переходного периода было четко связано с неблагоприятными изменениями в составе тела и с формированием центрального/висцерального ожирения [39]. Накопление висцерального жира ведет к увеличению образования провоспалительных цитокинов, повышению в кровотоке уровня свободных жирных

кислот и усилению образования активных форм кислорода, что в комплексе способствует развитию инсулинорезистентности и других кардиометаболических нарушений.

В ходе исследования SWAN при использовании метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии изучали изменения в составе тела в течение более чем 18 лет, включая переходный период. Примерно за 2 года до последней менструации депонирование жировой массы удваивалось, а объем мышечной массы уменьшался, особенно быстро снижалась безжировая масса верхних и нижних конечностей [47]. Этот процесс продолжался в течение 2 лет после последней менструации, что позволяло отнести данные изменения к связанным с менопаузой явлениям [48]. Кроме того, независимо от возраста женщин, была обнаружена взаимосвязь между накоплением эктопической жировой ткани (эпикардиальной, паракардиальной и периваскулярной) в области грудной клетки и менопаузой, параллельно снижению уровней эндогенных эстрогенов. Отложение жира вокруг сердца может быть особенно опасным для повышения риска заболевания КА, вследствие непосредственной близости к миокарду и секреции провоспалительных цитокинов [49].

Для оценки степени ожирения широко используется индекс массы тела (ИМТ). Однако ИМТ не отражает композиционный состав тела и локальное распределение жира, во многом определяющее кардиометаболические риски [50]. Согласно совместному заявлению экспертов International Atherosclerosis Society (IAS) и независимой междисциплинарной организации International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR) по сравнению с ИМТ величина окружности талии является наилучшим прогнозирующим фактором для связанных с ожирением нарушений и должна стать рутинным базовым показателем для оценки состояния здоровья пациентов в клинической практике [51]. Это подтверждается результатами отечественного исследования, в котором у женщин в период менопаузального перехода сравнивалась диагностическая значимость ряда антропометрических показателей с целью выявления избыточного содержания жировой ткани, композиционный состав тела измерялся методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [52]. Было убедительно показано, что ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> оказался недостаточно информативным показателем, и оптимальным пороговым значением, позволяющим более эффективно выявить женщин с избытком жировой ткани в переходном периоде, является ИМТ  $> 22,5$  кг/м<sup>2</sup>. Среди антропометрических показателей величина окружности талии имела наибольшую диагностическую ценность для диагностики висцерального ожирения, что согласуется с рекомендациями IAS/ICCR [51].

### ПРЕВЕНТИВНЫЕ СТРАТЕГИИ У ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА

В 2011 г. эксперты АНА обратили внимание клиницистов на важность профилактики ССЗ у женщин в специальных рекомендациях [53]. Необходимые вмешательства в образ жизни включают: прекращение курения, снижение веса при наличии ожирения, следование DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) диете и физической активности в рамках рекомендуемых уровней для данного возраста и состояния здоровья с целью достижения оптимальных значений общего ХС, глюкозы натощак и уровня АД.

Эксперты АНА разработали также семь простых рекомендаций (АНА's Life's Simple 7), которые могут помочь улуч-

шению здоровья на данный момент времени и на долгую перспективу. Рекомендуемые профилактические стратегии разделили на две группы: улучшение образа жизни и контроль за наиболее распространенными факторами риска ССЗ (гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия). В 2022 г. эксперты АНА усовершенствовали свои рекомендации (Life's Essential 8), расширив поведенческие факторы, касающиеся диеты, физической активности, влияния никотина, а также добавили важность здорового сна; в качестве факторов риска рассматривались ИМТ, содержание липидов, глюкозы и уровень АД [54]. Проблеме возможного влияния нарушений сна в среднем зрелом возрасте на развитие или ухудшение течения хронических заболеваний старения уделяется все больше внимания, поскольку поддержание здорового сна в среднем возрасте коррелирует с более низкими рисками общей и сердечно-сосудистой смертности в будущем [55].

Все большую значимость приобретает правильный выбор времени кардинального вмешательства в образ жизни. Именно в переходном периоде женщины одновременно подвергаются неблагоприятным изменениям фактически всех компонентов, повышающих кардиометаболический риск, согласно Life's Essential 8. При этом только 7,2% женщин среднего возраста следуют рекомендациям по оптимальному уровню физической активности и менее 20% постоянно придерживаются здоровой диеты.

К сожалению, до настоящего времени женщины в переходном периоде и в ранней постменопаузе часто не получают должного лечения. Поскольку преждевременная менопауза признана фактором, увеличивающим риск ССЗ, в обновленных в 2018 г. американских рекомендациях по контролю за уровнем ХС в крови одобрено лечение статинами у таких женщин [56]. Продолжает активно обсуждаться возможная защитная роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в качестве профилактической меры в отношении сердечно-сосудистых рисков.

### ЦЕЛИ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Результаты недавнего опроса продемонстрировали высокую распространенность умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов в переходном периоде среди европейских женщин, по разным причинам не получавших МГТ [27]. В США также высок процент таких женщин, продолжающих испытывать крайне неприятные вазомоторные симптомы, несмотря на наличие МГТ — эффективного и безопасного при надлежащем использовании лечения [57]. В Клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов «Менопауза и климактерическое состояние у женщины»<sup>5</sup> (2021 г.) указывается, что в настоящее время доля женщин, применяющих МГТ, в России от общего числа женщин в возрасте 45–69 лет составляет всего 1,3%, что в 2,5 раза ниже, чем в европейских странах, и примерно в 5 раз ниже реальной потребности в этом лечении в данной популяции.

Таким образом, остается высоким процент женщин, не получающих МГТ для лечения умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов, не только снижающих качество жизни на данный момент времени, но и ставящих под угрозу их будущее здоровье [24, 30, 31]. В настоящее время необходимо пересмотреть прежнего отношения к МГТ, когда клиницист не обсуждает вопрос: можно ли обойтись без гормонов

<sup>5</sup> Менопауза и климактерическое состояние у женщины. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/117_2)

в отсутствие противопоказаний, а, опираясь на свои знания, размышляет: кому, когда, какие препараты назначать и как долго продолжать терапию [58].

Цели применения МГТ у женщин в пери- и постменопаузе: частичное восполнение дефицита половых гормонов с использованием минимально-оптимальных доз гормональных препаратов, способных улучшить общее состояние женщин, купировать менопаузальные симптомы и обеспечить профилактику некоторых поздних обменных нарушений.

Защитная роль МГТ в качестве профилактической меры в отношении ССЗ при своевременном назначении для лечения менопаузальных симптомов становится все более убедительной в свете многочисленных доказательных данных последних лет, хотя ее использование с этой целью не входит в число одобренных показаний [59]. К настоящему времени результаты анализа данных исследования Women's Health Initiative [60] и ряда рандомизированных контролируемых исследований, специально разработанных для изучения влияния различных доз, составов и пути введения (перорального или трансдермального) гормональных препаратов (Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [61]) или различной продолжительности постменопаузы (< 6 лет и > 10 лет — Early Versus Late Intervention Trial With Estradiol [62]), убедительно продемонстрировали отсутствие негативного влияния и многие преимущества МГТ в отношении риска ССЗ у более молодых женщин, не имеющих противопоказаний для этой терапии. Результаты KEEPS по изучению возможного влияния МГТ на прогрессирование атеросклероза у женщин в ранней постменопаузе показали различные результаты в зависимости от состава препарата и пути введения гормонов на отложение жира в области сердца и взаимосвязь с показателями кальцификации КА [63], а также на параметры атеросклероза сонных артерий [64].

Согласно всем руководящим документам международных обществ по менопаузе, включая последние рекомендации Североамериканского общества по менопаузе (2022 г.) [65], эффекты МГТ в отношении ИБС могут зависеть от возраста женщины или длительности постменопаузы (уровень доказательности I). Данные наблюдательных исследований и метаанализов показывают возможность снижения риска ИБС у женщин, начавших МГТ в возрасте моложе 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы (уровень доказательности II). Однако перед началом МГТ необходимо рассмотреть личный и семейный риск ССЗ, инсульта, венозной тромбоэмболии и рака молочной железы (уровень доказательности III).

На сегодняшний день МГТ признана самым эффективным методом лечения менопаузальных расстройств, и в случае длительного сохранения вазомоторных симптомов преимущества терапии, как правило, перевешивают возможные риски. Согласно современным установкам не следует накладывать произвольные ограничения на длительность МГТ, в таких случаях возможно переключение пациентки с низкодозированного на ультранизкодозированный препарат. Вследствие отсутствия первичной стадии печеночного метаболизма трансдермальные формы эстрогенов имеют более благоприятный профиль безопасности, в отличие от эквивалентных доз пероральных форм эстрогенов, поскольку

не повышается риск венозной тромбоэмболии и на их фоне ниже риск серьезных сердечно-сосудистых событий.

Эксперты Европейского общества по менопаузе и андропаузе отмечают, что МГТ может назначаться для лечения менопаузальных расстройств женщинам с СД 2 типа после тщательной оценки индивидуального риска ССЗ. В переходном периоде и в ранней постменопаузе при наличии СД 2 типа и низком риске ССЗ предпочтение следует отдавать пероральным эстрогенам, а трансдермальные препараты лучше назначать женщинам с уже существующими факторами риска ССЗ, например, с ожирением или повышением уровня триглицеридов [44, 66].

При назначении комбинированного режима МГТ (у женщин с маткой) следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы (например, микронизированный прогестерон, дидрогестерон).

Согласно текущим рекомендациям МГТ — самое эффективное и к тому же безопасное лечение вазомоторных и других менопаузальных симптомов, если назначается в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет течения постменопаузы. Получены доказательства того, что МГТ может оказывать профилактические эффекты в отношении ряда хронических заболеваний, включая ССЗ [67]. Однако важен индивидуальный подбор состава, режима и пути введения препаратов МГТ с учетом выраженности симптомов, личного и семейного анамнеза, стадии репродуктивного старения по критериям STRAW+10, результатов обследования, наличия коморбидных состояний, предпочтений и ожиданий женщины для обеспечения высокой эффективности, безопасности терапии и повышения приверженности лечению. При назначении МГТ рекомендуется ежегодно оценивать баланс пользы/риска для решения вопроса о продолжении терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что ССЗ являются главной причиной заболеваемости и смертности женщин, они недостаточно представлены в клинических исследованиях. На практике эти заболевания диагностируются с запозданием, а лечение часто не отвечает современным требованиям. Необходимо широко информировать женщин о том, что в связи с увеличением ожидаемой продолжительности жизни менопаузальный переход представляет критический период «вступления» во вторую ее половину, когда необходимо сделать «переоценку ценностей»: изменить образ жизни, осознать имеющиеся и потенциальные медицинские проблемы и позаботиться о превентивных мерах для сохранения здоровья на долгую перспективу. Оптимизация сердечно-сосудистого здоровья женщин среднего возраста остается приоритетом для клиницистов различных специальностей [2].

Использование МГТ в настоящее время не входит в число широко рекомендованных мер профилактики ССЗ у женщин со своевременной менопаузой. Однако накопленные в последние годы данные позволяют с высокой степенью уверенности говорить о том, что ее назначение в ранний период (в периоде перименопаузы и не позднее 10 лет после наступления менопаузы и в возрасте до 60 лет) может замедлить сосудистое старение и неблагоприятные изменения кардиометаболического профиля, а значит обеспечить увеличение продолжительности здоровой жизни женщин.



**Вклад авторов / Contributions**

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Юренева С.В. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, редактирование материала; Орлова Я.А. — редактирование материала, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yureneva S.V. — review of publications on the topic of the article, writing the text, editing the material; Orlova Ya.A. — editing the material, approval of the manuscript for publication.

**Конфликт интересов / Disclosure**

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование / Funding source**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и написании статьи.  
The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Об авторах / About the authors**

Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опариной, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com  
Орлова Яна Артуровна / Orlova, Ya.A. — д. м. н., профессор, заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова; заведующая кафедрой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» Минздрава России. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3153-8373. <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>. E-mail: 5163002@.bk.ru

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- DeVito L.M., Barzilai N., Cuervo A.M. et al. Extending human healthspan and longevity: a symposium report. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2022;1507(1):70–83. DOI: 10.1111/nyas.1468
- Maas A.H.E.M., Rosano G., Cifkova R. et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur. Heart J.* 2021;42:967–984. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1044
- El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M. et al. Menopause transition and cardiovascular disease risk: implications for timing of early prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020(25);142:e506–e532. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000912
- Maas A.H.E.M. Maintaining cardiovascular health: an approach specific to women. *Maturitas.* 2019;124:68–71. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.021
- Stuenkel C.A. Do we have new preventive strategies for optimizing cardiovascular health in women? *Climacteric.* 2019;22(2):133–139. DOI: 10.1080/13697137.2018.1561665
- Cushman M., Shay C., Howard V. et al. Ten-year differences in women's awareness related to coronary heart disease: results of the 2019 American Heart Association National Survey: a special report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(7):e239–e248. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000907
- Wenger N.K., Lloyd-Jones D.M., Elkind M.S.V. et al. American Heart Association. Call to action for cardiovascular disease in women: epidemiology, awareness, access, and delivery of equitable health care: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e1059–e1071. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001071
- Bello N.A., Merz C.N.B., Cheng S. A scientific imperative as seen through a sharpened lens: sex, gender, and the cardiovascular condition. *Circ. Res.* 2022;130:433–435. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320825
- Luu J.M., Wei J., Shufelt C.L. et al. Clinical Practice Variations in the Management of Ischemia With No Obstructive Coronary Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11:e022573. DOI: 10.1161/JAHA.121.022573
- Maas A.H.E.M., Bouatia-Naji N., Persu A., Adlam D. Spontaneous coronary artery dissections and fibromuscular dysplasia: Current insights on pathophysiology, sex and gender. *Int. J. Cardiol* 2019;286:220–225. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.023
- Ibanez B., James S., Agewo S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
- Shaw L.J., Min J.K., Nasir K. et al. Sex differences in calcified plaque and long-term cardiovascular mortality: observations from the CAC Consortium. *Eur. Heart J.* 2018;39(41):3727–3735. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy534
- Konst R.E., Elias-Smale S.E., Lier A. et al. Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease. *Eur. J. Prev. Cardiol* 2019;26(6):657–659. DOI: 10.1177/2047487318814298
- Parikh N.I., Gonzalez J.M., Anderson C.A.M. et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(18):e902–e916. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000961
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- do Couto C.P., Policiano C., Pinto F.J. et al. Endometriosis and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2023;171:45–52. DOI: 10.1016/j.maturitas.2023.04.001
- Zhao L., Zhu Z., Lou H. et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget.* 2016;7(23):33715–33721. DOI: 10.18632/oncotarget.9553;7:33715-21
- Cho L., Davis M., Elgendy I. et al. Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol* 2020;75(20):2602–2618. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.060
- Lia M., Zhuh Y., Weid J. et al. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric.* 2023;26(2):95–102. DOI: 10.1080/13697137.2022.2153033
- Santoro N., Roeca C., Peters B.A., Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(1):1–15. DOI: 10.1210/clinem/dgaa764
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric.* 2012;15(2):105–114. DOI: 10.3109/13697137.2011.650656
- El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019;26(10):1213–1227. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424
- Bacon E.R., Mishra A., Wang Y. et al. Neuroendocrine aging precedes perimenopause and is regulated by DNA methylation. *Neurobiol. Aging* 2019;74:213–224. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.029
- Carson M.Y., Thurston R.C. Vasomotor symptoms and their links to cardiovascular disease risk. *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res* 2023;30:100448. DOI: 10.1016/j.coemr.2023.100448
- Thurston R.C. Symptom reporting, cardiovascular disease, and mortality as women age: it is more than menopause. *Menopause.* 2022;29(12):1355–1356. DOI: 10.1097/GME.0000000000002121
- Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2018;5:43–48. Yureneva S.V., Averkova V.G. Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;5:43–48. (in Russian). DOI: 10.17116/rosakush20181805143
- Nappi R.E., Siddiqui E., Todorova L. et al. Prevalence and quality-of-life burden of vasomotor symptoms associated with menopause: A European cross-sectional survey *Maturitas.* 2023;167:66–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.09.006>

28. Miller V.M., Kling J.M., Files J.A. et al. What's in a name: are menopausal "hot flashes" a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause*. 2018;25(6):700–703. DOI: 10.1097/GME.000000000000106
29. Thurston R.C., Carroll J.E., Levine M. et al. Vasomotor symptoms and accelerated epigenetic aging in the Women's Health Initiative (WHI). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(4):1221–1227. DOI: 10.1210/clinem/dgaa081
30. Armeni A., Anagnostis P., Armeni E. et al. Vasomotor symptoms and risk of cardiovascular disease in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2023;171:13–20. DOI: 10.1016/j.maturitas.2023.02.004
31. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V. et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0157417. DOI: 10.1371/journal.pone.0157417
32. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385–2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X
33. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post. Reprod. Health*. 2018;24(1):44–49. DOI: 10.1177/2053369117749675
34. Samargandy S., Matthews K.A., Brooks M.M. et al. Trajectories of blood pressure in midlife women: does menopause matter? *Circ. Res.* 2022;130:312–322. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319424
35. Gifkova R., Pitha J., Kráčovicová A., Kraliková E. Is the impact of conventional risk factors the same in men and women? Plea for a more gender-specific approach. *Int. J. Cardiol.* 2019;286:214–219. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.039
36. D'Ignazio T., Grand'Maison S., Bérubé L. et al. Hypertension across a woman's lifespan. *Maturitas*. 2023;168:84–91. DOI: https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.11.006
37. Samargandy S., Matthews K.A., Brooks M.M. et al. Arterial stiffness accelerates within 1 year of the final menstrual period: the SWAN Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40:1001–1008. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313622
38. Hildreth K.L., Ozeme C., Kohrt W.M. et al. Vascular dysfunction across the stages of the menopausal transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. *Menopause*. 2018;25(9):1011–1019. DOI: 10.1097/GME.0000000000001112
39. Thurston R.C., Karvonen-Gutierrez C.A., Derby C.A. et al. Menopause versus chronologic aging: their roles in women's health. *Menopause*. 2018;25:849–854. DOI: 10.1097/GME.0000000000001143
40. Ding M., Manson J.E. HDL-C and arterial calcification in midlife women: does an HDL paradox exist? *Menopause*. 2021;28(3):231–233. DOI: 10.1097/GME.0000000000001734
41. Kronenberg F., Mora S., Stroes E.S.G. et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(39):3925–3946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361
42. Roa-Díaz Z.M., Wehrli F., Lambrinoukaki I. et al. Early menopause and cardiovascular risk factors: a cross-sectional and longitudinal study. *Menopause*. 2023;30(6): 599–606. DOI: 10.1097/GME.0000000000002184
43. Kase N.G., Friedman E.G., Brodman M. et al. The midlife transition and the risk of cardiovascular disease and cancer. Part I: magnitude and mechanisms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(6):820–833. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.051
44. Słopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
45. Woodward M., Peters S.A.E., Huxley R.R. Diabetes and the female disadvantage. *Women's Health (Lond.)*. 2015;11(6):833–839. DOI: 10.2217/whe.15.67
46. Banack H.R., Wactawski-Wende J., Hovey K.M., Stokes A. Is BMI a valid measure of obesity in postmenopausal women? *Menopause*. 2018;25:307–313. DOI: 10.1097/GME.0000000000000989
47. Wong J.C.H., O'Neill S., Beck B.R. et al. A 5-year longitudinal study of changes in body composition in women in the perimenopause and beyond. *Maturitas*. 2020;132:49–56. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.12.001
48. Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019;4:e124865. DOI: 10.1172/jci.insight.124865
49. Ueda Y., Shiga Y., Idemoto Y. et al. Association between the presence or severity of coronary artery disease and pericardial fat, paracardial fat, epicardial fat, visceral fat, and subcutaneous fat as assessed by multi-detector row computed tomography. *Int. Heart J.* 2018;59(4):695–704. DOI: 10.1536/ihj.17-234
50. Laine C., Wee C.C. Overweight and obesity: current clinical challenges. *Ann. Intern. Med.* 2023;176(5):699–700. DOI: 10.7326/M23-0628
51. Ross R., Neeland I.J., Yamashita S. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16:177–189. DOI: 10.1038/s41574-019-0310-7
52. Юрeнева С.В., Комедина В.И., Кузнецов С.Ю. Диагностические возможности антропометрических показателей для оценки ожирения у женщин в период менопаузального перехода. *Акушерство и гинекология*. 2022;(2):72–79. Yureneva S.V., Komedina V.I., Kuznetsov S.Yu. Diagnostic value of anthropometric characteristics of obesity in women during the menopause transition. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(2):72–79. DOI: 10.18565/aig.2022.2.72-79
53. Mosca L., Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women — 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243–1262. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8
54. Lloyd-Jones D.M., Allen N.B., Anderson C.A.M. et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):18–43. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001078
55. Zhou T., Yuan Y., Xue Q. et al. Adherence to a healthy sleep pattern is associated with lower risks of all-cause, cardiovascular and cancer-specific mortality. *J. Intern. Med.* 2021;291(1):64–71. DOI: 10.1111/joim.13367
56. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e1182–1186. *Circulation* 2019;139:e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
57. DePree B., Houghton K., Shiozawa A. et al. Treatment and resource utilization for menopausal symptoms in the United States: a retrospective review of real-world evidence from US electronic health records. *Menopause*. 2023;30(1):70–79. DOI: 10.1097/GME.0000000000002095
58. Cho L., Kaunitz A.M., Faubion S.S. et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023;147:597–610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559
59. Mehta J., Kling J.M., Manson J.E. Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: current concepts. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2021;12:564781. DOI: 10.3389/fendo.2021.564781
60. Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318:927–938. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
61. Miller V.M., Naftolin F., Asthana S. et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. 2019;26(9):1071–1084. DOI: 10.1097/GME.0000000000001326
62. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(13):1221–1231. DOI: 10.1056/NEJMoa1505241
63. El Khoudary S.R., Zhao Q., Venugopal V. et al. Effects of hormone therapy on heart fat and coronary artery calcification progression: secondary analysis from the KEEPS trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8:e012763. DOI: 10.1161/JAHA.119.012763115
64. Faubion S.S., Crandall C.J., Davis L. et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
65. El Khoudary S.R., Venugopal V., Manson J.E. et al. Heart fat and carotid artery atherosclerosis progression in recently menopausal women: impact of menopausal hormone therapy: the KEEPS trial. *Menopause*. 2020;27:255–262. DOI: 10.1097/GME.0000000000001472
66. Gambacciani M., Cagnacci A., Lello S. Hormone replacement therapy and prevention of chronic conditions. *Climacteric*. 2019;22(3):303–306. DOI: 10.1080/13697137.2018.1551347
67. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(4):349–356. DOI: 10.1080/13697137.2016.1183624 **D**

Поступила / Received: 20.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.08.2023



# Преждевременная недостаточность яичников: последствия для здоровья и стратегии заместительной гормональной терапии

В.Г. Аверкова ✉, А.Е. Донников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** анализ современных взглядов на патогенез осложнений и отдаленных последствий дефицита половых гормонов среди пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ), а также возможностей и стратегий заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для их лечения и профилактики.

**Основные положения.** Последствиями дефицита половых гормонов при ПНЯ являются не только краткосрочные клинические проявления, схожие с климактерическими, но и отдаленные негативные исходы для общего здоровья и жизни. ЗГТ обладает терапевтическим и профилактическим потенциалом в отношении всех клинических аспектов ПНЯ. Однако выработанные в настоящее время стандартные терапевтические стратегии не всегда позволяют полностью купировать симптомы ПНЯ и обеспечить надежную профилактику осложнений.

**Заключение.** Выбор адекватных доз и состава ЗГТ, наряду с междисциплинарным подходом в лечении ПНЯ, позволят нивелировать связанные с ней риски и обеспечить высокое качество жизни пациенток.

**Ключевые слова:** преждевременная недостаточность яичников, заместительная гормональная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, генитоуринарный менопаузальный синдром.

**Для цитирования:** Аверкова В.Г., Донников А.Е. Преждевременная недостаточность яичников: последствия для здоровья и стратегии заместительной гормональной терапии. Доктор.Ру. 2023;22(5):49–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-49-53

## Premature Ovarian Insufficiency: Long-Term Health Consequences and Hormone Replacement Therapy Strategies

V.G. Averkova ✉, A.E. Donnikov

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Aim:** analysis of modern views on the pathogenesis of complications and long-term consequences of sex hormone deficiency among patients with premature ovarian insufficiency (POI), as well as the possibilities and strategies of hormone replacement therapy (HRT) for their treatment and prevention.

**Key Points.** The consequences of a sex hormones deficiency in women with POI are not only short-term clinical manifestations similar to menopause, but also long-term negative outcomes for general health and life. HRT has therapeutic and prophylactic potential for all clinical aspects of the disease. However, the currently developed standard therapeutic strategies do not always allow to completely stop the symptoms of POI and ensure reliable prevention of complications in the future.

**Conclusion.** The choice of adequate doses and composition of HRT, along with an interdisciplinary approach to the treatment of this pathology, will make it possible to level the associated risks and ensure a high quality of life for patients.

**Keywords:** premature ovarian insufficiency, hormone replacement therapy, cardiovascular diseases, osteoporosis, genitourinary menopausal syndrome.

**For citation:** Averkova V.G., Donnikov A.E. Premature ovarian insufficiency: long-term health consequences and hormone replacement therapy strategies. Doctor.Ru. 2023;22(5):49–53. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-49-53

## ВВЕДЕНИЕ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — это синдром, формирующийся у женщин до 40 лет, который включает в себя олиго/амеорею при регулярном менструальном цикле в прошлом, уровень фолликулостимулирующего гормона выше 25 МЕ/л и наличие менопаузальных симптомов [1]. Дефицит половых гормонов, развивающийся у женщин молодого возраста, напрямую связан с негативными проявлениями и отдаленными последствиями для их здоровья.

Объединенные одним патофизиологическим механизмом вазомоторные симптомы (приливы жара, потливость,

ознобы), вульвовагинальная атрофия, сексуальные и психоэмоциональные расстройства, когнитивные и метаболические нарушения, а также снижение минеральной плотности кости (МПК) определяют необходимость назначения длительной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) данной категории пациенток [1, 2].

Данный описательный обзор касается современных взглядов на патогенез осложнений и отдаленных последствий дефицита половых гормонов среди пациенток с ПНЯ, а также возможностей и стратегий ЗГТ для их лечения и профилактики.

✉ Аверкова Виктория Геннадьевна / Averkova, V.G. — E-mail: buch1202@mail.ru





## БЕСПЛОДИЕ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

Бесплодие — одно из самых серьёзных и травмирующих последствий ПНЯ [2]. Согласно данным литературы, единичные овуляторные циклы могут встречаться у женщин с ПНЯ с частотой до 25%, и от 5% до 10% пациенток могут забеременеть и в последующем родить ребенка [3]. Большинство случаев спонтанных беременностей при этом регистрируются в течение 1 года после постановки диагноза [4].

Бесплодие при ПНЯ обусловлено генетическими, токсическими, аутоиммунными и другими факторами. Для ПНЯ характерны редукция количества примордиальных фолликулов на разных этапах развития девочки, повышенный темп истощения фолликулярного пула, неспособность фолликулов к созреванию, а также преждевременная их лютеинизация. Единой конечной точкой для этих событий является снижение количества и качества ооцитов в яичниках [5].

ЗГТ, используемая для лечения симптомов дефицита половых гормонов, способна повлиять на ряд параметров, связанных с качеством ооцитов и, в теории, улучшить их овуляторный потенциал за счет снижения уровня гонадотропинов. Подавление уровня лютеинизирующего гормона может препятствовать преждевременной лютеинизации фолликулов, а снижение уровня фолликулостимулирующего гормона — улучшать чувствительность собственных рецепторов гранулезных клеток. Вместе с тем рандомизированные клинические испытания, оценивающие эти эффекты ЗГТ, не дают результатов достоверно лучших показателей овуляции, увеличивающихся случаев беременности и живорождения в когорте женщин с ПНЯ [6].

Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) заявило, что нет доказанных способов улучшить параметры оставшегося овариального резерва у пациенток с ПНЯ, и большинству из них рекомендуется вступить в программу вспомогательных репродуктивных технологий с использованием донорских яйцеклеток [1, 6].

Такие методики, как внутрияичниковое введение богатой тромбоцитами плазмы, аутологичная трансплантация стволовых клеток, активация фолликулярного роста по технологии In Vitro Activation, хотя и имеют некоторые успехи, пока остаются экспериментальными [7–9]. Тем не менее масштаб текущих исследований и их результаты подают большие надежды как для пациентов, так и для клиницистов. В ожидании эффективного средства решения проблемы репродукции для женщин с ПНЯ назначение адекватных доз и своевременное начало ЗГТ в настоящее время должны быть приоритетными, в том числе на этапе подготовки к реализации репродуктивной функции.

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Многочисленные исследования продемонстрировали связь между увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и менопаузой. Повышение базального уровня фолликулостимулирующего гормона выше 7 МЕ/л уже связано с неблагоприятным изменением маркеров сердечно-сосудистого риска [10]. Менопауза включена в Фрамингемскую шкалу оценки сердечно-сосудистых рисков у женщин, разработанную на основании обширного эпидемиологического исследования, проводившегося в США в течение 12 лет [11].

Показатели сердечно-сосудистого риска отличаются среди женщин с ПНЯ (а также ранней менопаузой) и естественной менопаузой. Это подтверждается результатами метаанализа

2016 г., где было показано, что женщины с менопаузой, наступившей до 45 лет, имеют более высокие риски ишемической болезни сердца (ИБС), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности в сравнении с теми женщинами, менопауза которых приходилась на возраст 50 лет и старше [12]. А. Podfigurna и соавт. заключили, что риски смерти от ИБС среди пациенток с ПНЯ увеличены примерно на 80% по сравнению с теми, у кого менопауза наступила в 49–55 лет [13]. Риск сердечной недостаточности, как было показано, увеличивается на 66% у женщин с менопаузой, наступившей до 45 лет [14].

По данным крупнейшего исследования, где анализировались данные более чем 300 тыс. участниц, риск сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС или инсульта) был выше в группе с ПНЯ по сравнению с группой с естественной менопаузой (возраст 50–51 год) (ОР 1,55; 95% ДИ 1,38–1,73;  $p < 0,0001$ ). Прослеживалась почти линейная зависимость сердечно-сосудистого риска от возраста наступления менопаузы: каждый год более раннего наступления менопаузы был связан с повышением риска ССЗ на 3% [14].

Известно, что метаболические нарушения (в частности, висцеральное ожирение) являются одним из факторов риска ССЗ. Дефицит эстрогенов у пациенток с ПНЯ ассоциирован с развитием висцерального ожирения, жирового гепатоза, инсулинорезистентности и повышением риска развития сахарного диабета 2 типа [15].

Исследований по сравнению эффектов различных схем и дозировок ЗГТ и их влияния на сердечно-сосудистые риски и метаболическое здоровье у женщин с ПНЯ немного. В одном из таких исследований было показано, что стратегии физиологической замены половых гормонов (трансдермальный эстрадиол 50 мкг/сут с постепенным повышением дозы до 150 мкг/сут и вагинальный прогестерон в циклическом режиме) превосходят стандартные схемы терапии комбинированными оральными контрацептивами (пероральный препарат, содержащий этинилэстрадиол и норэтистерон) в отношении снижения систолического и диастолического артериального давления, улучшения функции почек и снижения активности ренин-ангиотензиновой системы в течение 12 мес наблюдения [16].

Существенное значение для эффектов ЗГТ на сердечно-сосудистую систему имеют доза, состав и пути введения компонентов препарата. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что назначение ЗГТ молодым женщинам с ПНЯ в дозировках, превышающих стандартные, может быть оправданным, поскольку эффект эстрогена на параметры сердечно-сосудистого здоровья является дозозависимым [16, 17].

Гестаген в составе ЗГТ может как потенцировать защитные свойства эстрогенов (например, микронизированный прогестерон, имеющий вазодилатирующий эффект), так и почти полностью нивелировать их (например, медроксипрогестерон, обладающий вазоконстрикторными эффектами и неблагоприятным воздействием на уровни липидов в крови) [18]. Что касается пути доставки лекарственного вещества, то трансдермальные формы эстрогенов имеют больше преимуществ для терапии женщин с ПНЯ ввиду их минимального протромботического эффекта [2]. Время начала ЗГТ после прекращения менструации может иметь решающее значение, поскольку положительные эффекты эстрогенов на сосудистую стенку реализуются в отсутствие атеросклероза или при наличии его начальных проявлений [19].

Учитывая кардиопротективные возможности ЗГТ, можно предположить, что данная терапия у женщин с ПНЯ могла бы

служить первичной профилактикой ССЗ [20]. Однако в настоящее время недостаточно данных, позволяющих рекомендовать ЗГТ с единственной целью предотвратить ССЗ. Вместе с тем раннее начало ЗГТ в «физиологических» дозах, а также модификация образа жизни, отказ от вредных привычек, контроль артериального давления, уровня гликемии и липидного профиля могут играть первостепенную роль для долгосрочного сердечно-сосудистого здоровья у пациенток с ПНЯ [21].

### СНИЖЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ

ПНЯ была признана вторым по важности заболеванием, последствиями которого является повышенный риск развития остеопороза и переломов [22]. Распространённость остеопороза среди женщин с ПНЯ, по разным данным, варьирует от 8 до 27% [23, 24]. В работе V.V. Papat и соавт. продемонстрировано, что женщины с ПНЯ имеют значимо более низкие средние значения МПК, чем здоровые сверстницы с регулярными менструациями (0,94 (0,12) против 1,00 (0,10) г/см<sup>2</sup>;  $p = 0,01$ ) [25]. Результаты национального проспективного когортного исследования в Австралии показали, что по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила своевременно, женщины с ПНЯ имели значительно более низкую МПК и более высокие риски остеопороза (ОШ 2,54; 95% ДИ 1,63–3,96) [24].

Механизмы развития остеопороза при ПНЯ включают повышенную резорбцию костной ткани, связанную с дефицитом эстрогенов, недостаточное накопление пиковой костной массы при раннем дебюте заболевания, низкий индекс массы тела, а также различные сопутствующие состояния [2, 26]. Дополнительным фактором снижения МПК при ПНЯ считают задержку в постановке диагноза, с которой сталкиваются до 50% пациенток [6].

Мощное влияние эстрогенов (наряду с андрогенами) на метаболизм костной ткани (регуляция выработки факторов роста, образование и апоптоз остеобластов и остеокластов, влияние на продолжительность жизни остеоцитов, эпифизарное закрытие кости и пр. [27]) обуславливает положительный потенциал ЗГТ в отношении коррекции недостатка костной массы. Систематические обзоры работ, посвященных изучению эффектов ЗГТ на МПК, показали поддержание и в некоторых случаях прирост костной ткани у женщин, принимавших ЗГТ, в сравнении с группой плацебо [28, 29]. Однако различная этиология ПНЯ и виды ЗГТ в проанализированных исследованиях не позволяют сформировать единые рекомендации на основании полученных результатов.

Руководящие документы мировых научных сообществ выражают единое мнение относительно целесообразности раннего старта и длительной (до возраста естественной менопаузы) ЗГТ при ПНЯ [2]. Тем временем среди ученых еще не достигнут консенсус по вопросам оптимальной дозы ЗГТ для поддержания здоровья костной системы. В этом контексте интересными являются результаты исследования, в котором у пациенток с синдромом Тернера не снижалась частота остеопоротических переломов, несмотря на длительную замену половых гормонов со стандартными дозировками в сравнении с контрольной группой [30]. В другом долгосрочном исследовании с оценкой МПК каждые 2 года наблюдения у пациенток с ПНЯ, принимающих ЗГТ, были получены схожие данные. В течение 8 лет на фоне ЗГТ у этих женщин стабильно сохранялось значение МПК, зарегистрированное в начале исследования, а также не было снижения доли женщин, у которых по данным обследования выявлялись остеопения или остеопороз [31]. Следует отме-

тить, что участницы принимали различные дозы эстрогенов в составе ЗГТ. Часть женщин использовали низкие дозы эстрогенов (1 мг 17 β -эстрадиола), а часть — стандартные дозы (2 мг 17β-эстрадиола или 0,625 мг конъюгированных лошадиных эстрогенов в сутки + прогестины в циклическом режиме), что является важным ограничением данного исследования. Авторы делают выводы о необходимости пересмотра терапевтических подходов с возможностью увеличения дозы ЗГТ для сохранения здоровья костей и профилактики переломов у пациенток с ПНЯ.

Сходные мнения о целесообразности назначения более высоких доз ЗГТ, чем женщинам в постменопаузе, при анализе литературы встречаются все чаще. Активно обсуждается и возможность терапии препаратами андрогенов [32, 33], однако отсутствие четких референсных значений для определения андрогенного профиля у женщин, небольшое количество пациенток с ПНЯ в популяции делают затруднительным проведение подобных исследований [34].

### ПСИХОСЕКСУАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

ПНЯ — это диагноз, который существенным образом отражается на психосексуальном здоровье [2]. Дефицит эстрогенов в молодом возрасте приводит к нарушению центральных и периферических компонентов сексуальной реакции, гипоактивному расстройству сексуального желаяния, а также развитию вульвовагинальной атрофии/генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) [35]. Более низкий, чем у здоровых сверстниц, уровень андрогенов, хотя и не является самостоятельной причиной сексуальной дисфункции, однако усугубляет такие симптомы, как слабое сексуальное возбуждение, уменьшение количества естественной вагинальной смазки и диспареуния у пациенток с ПНЯ [36]. У женщины с ПНЯ в 2,8 раза выше риски сексуальной дисфункции (любых ее проявлений), чем у женщин с сохраненным ритмом менструации [37].

Сексуальная дисфункция является одной из важнейших причин психоземotionalных нарушений у женщин с ПНЯ. После постановки диагноза у пациенток данной группы также наблюдаются высокая частота депрессии, низкий уровень удовлетворённости жизни, формируется низкая самооценка и неуверенность в себе [38, 39].

Показатели психического благополучия, эмоционального состояния и жизненной активности у женщин с ПНЯ ниже, чем у женщин с естественной менопаузой [40]. В исследовании качества жизни пациенток с ПНЯ, проведенном на базе НМИЦ АГП им В.И. Кулакова, пациентки основной группы имели в 1,6 раза (на 37%) более низкие оценки по шкале «Жизненная активность», в 1,4 раза (на 30%) более низкие оценки по шкале «Функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», и в 1,3 раза (23%) более низкие оценки по шкале оценки психического здоровья, чем у здоровых сверстниц из группы контроля [41]. Следует подчеркнуть, что данные результаты у женщин с ПНЯ были зарегистрированы, несмотря на принимаемую ими ЗГТ.

ГУМС, проявлениями которого являются сухость, зуд, жжение во влагалище, диспареуния, нарушения мочеиспускания, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей и ряд других симптомов, развивается у женщин с ПНЯ на фоне дефицита половых гормонов [42].

Симптомы ГУМС и сексуальных нарушений входят в показания к назначению ЗГТ женщинам с естественной менопаузой,

при этом с преимущественным использованием локальных форм [1, 43]. Женщинам с ПНЯ, столкнувшимся с дефицитом половых гормонов еще в молодом возрасте и имеющим повышенные риски отдаленных негативных последствий, вероятно, целесообразно рассматривать системную ЗГТ как терапию первой линии с возможностью добавления к ней местных гормональных и негормональных препаратов.

C.L. Bonetti-Pinto и соавт. показали, что стандартная ЗГТ (2 мг 17 $\beta$ -эстрадиола или 0,625 мг конъюгированных эстрогенов + прогестины в циклическом режиме) у женщин с ПНЯ достаточна для восстановления и дальнейшего поддержания нормального состояния клеток эпителия, микрофлоры и кислотности влагалища. Однако значение индекса вагинального здоровья было выше в контрольной группе здоровых женщин, что, возможно, свидетельствует о недостаточно адекватной дозе ЗГТ для молодых женщин с ПНЯ [44].

### КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Связь между длительным гипоэстрогенным состоянием и когнитивными нарушениями была впервые описана W.A. Росса и соавт. на основании проведенного ими исследования процессов старения после овариоэктомии [45]. Проанализировав данные более чем 3000 участниц, ученые выявили, что женщины, перенесшие овариоэктомию до среднего возраста естественной менопаузы, имели более высокие риски

когнитивных нарушений и деменции по сравнению с контрольной группой (ОР 1,46; 95% ДИ 1,13–1,90;  $p < 0,0001$ ). Последующие исследования подтвердили данные выводы: более ранний возраст менопаузы был связан со снижением познавательной способности ( $p = 0,0007$ ), эпизодической и семантической памяти ( $p = 0,0003$ ;  $p = 0,002$ ) и повышением риска развития болезни Альцгеймера ( $p = 0,038$ ) [46]. По мнению исследователей, своевременный старт ЗГТ благоприятно влияет на когнитивное здоровье пациенток с ПНЯ и обладает профилактическим потенциалом в отношении болезни Альцгеймера [2].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая разнообразие симптомов, многофакторность заболевания и повышенные риски негативных отдаленных последствий, женщинам с ПНЯ необходим междисциплинарный подход в лечении и профилактике осложнений, связанных с дефицитом эстрогенов. Новые стратегии в ведении данных пациенток могут включать стратифицированное назначение ЗГТ с выбором адекватных состава и дозы терапии, возможность назначения андрогенов и динамическое наблюдение различными специалистами (гинекологами, эндокринологами, терапевтами, кардиологами). Необходимо уделить особое внимание разработке индивидуальных и в то же время интегрированных подходов в лечении данной нозологии.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аверкова В.Г. — сбор и обработка материала, написание текста; Донников А.Е. — концепция, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Averkova, V.G. — collection and processing of material, writing the text; Donnikov, A.E. — concept, article design development, analysis of scientific material, editing, approval of the manuscript for publication.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и написании статьи.  
The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Об авторах / About the authors

Аверкова Виктория Геннадьевна / Averkova, V.G. — аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8325-5327. <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>. E-mail: buch1202@mail.ru

Донников Андрей Евгеньевич / Donnikov, A.E. — к. м. н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7643-4006. <https://orcid.org/0000-0003-3504-2406>. E-mail: donnikov@dna-technology.ru

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L., Davies M. et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum. Reprod.* 2016;31(5):926–937. DOI: 10.1093/humrep/dew027
2. Panay N., Anderson R.A., Nappi R.E. et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2020;23(5):426–446. DOI: 10.1080/13697137.2020.1804547
3. Torrealday S., Kodaman P., Pal L. Premature Ovarian Insufficiency — an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res.* 2017;6:2069. DOI: 10.12688/f1000research.11948.1
4. van Kasteren Y.M., Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum. Reprod. Update.* 1999;5:483–492. DOI: 10.1093/humupd/5.5.483
5. Luisi S., Orlandini C., Regini C. et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J. Endocrinol. Invest.* 2015;38(6):597–603. DOI: 10.1007/s40618-014-0231-1
6. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil. Steril.* 2016;106(7):1588–1599. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046
7. Kawamura K., Cheng Y., Suzuki N. et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110(43):17474–17479. DOI: 10.1073/pnas.1312830110
8. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013;100(5):1224–1231. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.041
9. Grieve K.M., McLaughlin M., Dunlop C.E. et al. The controversial existence and functional potential of oogonial stem cells. *Maturitas.* 2015;82(3):278–281. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.07.017
10. Chu M.C., Rath K.M., Huie J., Taylor H.S. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum. Reprod.* 2003;18:1570–1573. DOI: 10.1093/humrep/deg330



11. Fenton A.J. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J. Midlife Health.* 2015;6(4):147–153. DOI: 10.4103/0976-7800.172292
12. 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
13. Podfigurna A., Stellmach A., Szeliga A. et al. Metabolic profile of patients with premature ovarian insufficiency. *J. Clin. Med.* 2018;7(10): E374. DOI: 10.3390/jcm7100374
14. Rahman I., Akesson A., Wolk A. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause.* 2015;22:12–16. DOI: 10.1097/GME.0000000000000261
15. Kuyulaksizoglu M., Ipeka S., Kebapcilar L. et al. Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol. Trace Elem. Rep.* 2013;154(3):313–320. DOI: 10.1007/s12011-013-9738-0
16. Langrish J.P., Mills N.L., Bath L.E. et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension.* 53(5):805–811. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126516
17. Ostberg J.E., Storry C., Donald A.E. et al. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin. Endocrinol.* 2007;66:557–464. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02772.x
18. El Khoudary S.R. Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: A narrative review. *Maturitas.* 2017;104:44–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.08.003
19. Giordano S., Hage F.G., Xing D. et al. Estrogen and cardiovascular disease: is timing everything? *Am. J. Med. Sci.* 2015;350(1):27–35. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000512
20. Maclaran K., Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (Lond).* 2015;11(2):169–182. DOI: 10.2217/whe.14.82
21. Hamoda H. The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post. Reprod. Health.* 2017;23(1):22–35. DOI: 10.1177/2053369117699358
22. Sassarini J., Lumsden M.A., Critchley H.O. Sex hormone replacement in ovarian failure e new treatment concepts. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29(1):105–114. DOI: 10.1016/j.beem.2014.09.010
23. Bachelot A., Nicolas C., Gricourt S. et al. Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One.* 2016;11:e0164638. DOI: 10.1371/journal.pone.0164638
24. Xu X., Jones M., Mishra G.D. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum. Reprod.* 2020;35:203–211. DOI: 10.1093/humrep/dez259
25. Popat V.B., Calis K.A., Kalantaridou S.N. et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(9):3418–3426. DOI: 10.1210/jc.2013-4145
26. Shah S., Nguyen H.H., Vincent A.J. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric.* 2018;21(5):428–436. DOI: 10.1080/13697137.2018.1476969
27. Manolaga S.C. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9(12):699–712. DOI: 10.1038/nrendo.2013.179
28. Burgos N., Cintron D., Latortue-Albino P. et al. Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine.* 2017;58(3):413–425. DOI: 10.1007/s12020-017-1435-x
29. Cintron D., Rodriguez-Gutierrez R., Serrano V. et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017;55(2):366–375. DOI: 10.1007/s12020-016-1046-y
30. Cui X., Cui Y., Shi L. et al. A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis. Res.* 2018;7(4):223–228. DOI: 10.5582/irdr.2017.01056
31. Benetti-Pinto C.L., Ferreira V.B., Yela D.A. Long-term follow-up of bone density in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause.* 2015;22(9):946–949. DOI: 10.1097/GME.0000000000000445
32. Popat V.B., Calis K.A., Kalantaridou S.N. et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(9):3418–3426. DOI: 10.1210/jc.2013-4145
33. Zuckerman-Levin N., Frolova-Bishara T., Militianu D. et al. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(12): 4820–4827. DOI: 10.1210/jc.2009-0514
34. Hewlett M., Mahalingaiah S. Update on primary ovarian insufficiency. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015;22(6):483–489. DOI: 10.1097/MED.0000000000000206
35. Nappi R.E., Cucinella L., Martini E. et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric.* 2019;22:289–295. DOI: 10.1080/13697137.2019.1575356
36. van der Stege J.G., Groen H., van Zadelhoff S.J. et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2008;15(1):23–31. DOI: 10.1097/gme.0b013e3180f6108c
37. De Almeida D.M., Benetti-Pinto C.L., Makuch M.Y. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2011;18(3):262–266. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181f4318d
38. Schmidt P.J., Luff J.A., Haq N.A. et al. Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(2):E278–E287. DOI: 10.1210/jc.2010-0613
39. Liao K.L., Wood N., Conway G.S. Premature menopause and psychological well-being. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2000;21(3):167–174. DOI: 10.3109/01674820009075624
40. Mann E., Singer D., Pitkin J. et al. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric.* 2012;15(5):481–489. DOI: 10.3109/13697137.2011.647841
41. Аверкова В.Г., Юренева С.В. Оценка качества жизни пациенток с преждевременной недостаточностью яичников, принимающих заместительную гормональную терапию. *Акушерство и гинекология.* 2023;(5):50–58. Averkova V.G., Yureneva S.V. Quality of life in patients with premature ovarian insufficiency treated with hormone replacement therapy. *Obstetrics and Gynecology.* 2023;(5):50–58. DOI: 10.18565/aig.2023.16
42. Calik-Ksepka A., Grymowicz M., Rudnicka E. et al. Signs and symptoms, evaluation, and management of genitourinary tract consequences of premature ovarian insufficiency. *Prz Menopauzalny.* 2018;17(3):131–134. DOI: 10.5114/pm.2018.78558
43. Faubion S.S., Sood R., Kapoor E. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. *Mayo Clin. Proc.* 2017;92(12):1842–1849. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.08.019
44. Bonetti-Pinto C.L., Giraldo P.C., Pacello P.C.C. et al. Vaginal epithelium and microflora characteristics in women with premature ovarian failure under hormone therapy compared to healthy women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015;292:159–164. DOI: 10.1007/s00404-015-3616-2
45. Rocca W.A., Bower J.H., Maraganore D.M. et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007;69(11):1074–1083. DOI: 10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6
46. Bove R., Secor E., Chibnik L.B. et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* 2014;82(3):222–229. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000033

Поступила / Received: 14.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 09.08.2023



# Возможности медикаментозной коррекции климактерического синдрома у больных онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы

О.В. Шабалова<sup>1</sup> ✉, С.В. Юренева<sup>1</sup>, Ж.Р. Гарданова<sup>1,2</sup>, Е.И. Ермакова<sup>1</sup>, С.В. Хохлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить тяжесть климактерических симптомов (КС) и качество жизни у пациенток с менопаузой ятрогенного генеза в зависимости от получаемой терапии.

**Дизайн:** рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 60 пациенток репродуктивного возраста с менопаузой ятрогенного генеза после двусторонней овариэктомии, имевших в анамнезе злокачественные новообразования (ЗНО) органов репродуктивной системы. Пациентки были разделены на 2 группы методом простой рандомизации. Пациентки группы 1 (n = 34) получали эсциталопрам по схеме: 5 мг 1 раз в день — 7 дней, 10 мг 1 раз в день — 2 нед, в дальнейшем по 10 мг/сут (подгруппа 1а) или по 20 мг/сут (подгруппа 1б) — 12 нед. Дозировку 20 мг/сут использовали при отсутствии снижения количества и тяжести КС более чем на 50% за 3 нед приема препарата в дозе 10 мг/сут. Пациенткам из группы 2 (n = 26) назначали лекарственный растительный препарат цимицифуги кистевидной экстракт (BNO 1055) в дозе 6,5 мг по 1 таблетке 1 раз в день в течение 15 нед. Для оценки состояния пациенток использовали дневник-опросник для оценки количества приливов в сутки, опросник качества жизни SF-36, шкалу климактерических симптомов Грина и индекс выраженности бессонницы.

**Результаты.** Во всех подгруппах количество приливов снизилось, однако снижение было статистически достоверным только у пациенток подгруппы 1а. По шкале климактерических симптомов Грина в подгруппе 1а через 15 нед терапии получено значимое снижение выраженности КС, симптомов тревоги и депрессии, улучшение соматических проявлений, снижение тяжести вазомоторных симптомов, улучшение либидо по сравнению с исходным состоянием. У пациенток подгруппы 1б отмечено достоверное снижение выраженности КС и тревожного компонента. Пациентки группы 2 отметили значимое снижение выраженности КС и депрессии. При межгрупповом сравнении более выраженный эффект терапии на проявления КС, тревоги, депрессии и тяжести вазомоторных симптомов был получен в подгруппе 1а по сравнению с подгруппой 1б и группой 2. При оценке качества жизни выявлено значимое улучшение физического компонента здоровья у пациенток группы 2, а психологического компонента здоровья — в подгруппе 1а через 15 нед терапии. У пациенток подгруппы 1а происходило значительное снижение индекса выраженности бессонницы, тогда как у пациенток подгруппы 1б и группы 2 данный показатель снижался недостоверно.

**Заключение.** Пациенткам, имеющим противопоказания к менопаузальной гормональной терапии, в том числе гормонально-зависимые ЗНО, необходима терапия с целью улучшения качества жизни, лечения климактерического синдрома, коррекции психоэмоционального состояния и улучшения сна. В исследовании показана эффективность негормональной терапии как антидепрессантом эсциталопрамом из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, так и лекарственным препаратом экстракта BNO 1055. При климактерическом синдроме легкой и средней степени тяжести рекомендуется терапия препаратом экстракта BNO, при тяжелом течении — эсциталопрамом в дозе 10 мг/сут с оценкой эффективности терапии через 3 нед после начала приема лекарственного средства.

**Ключевые слова:** менопауза, злокачественные новообразования, климактерический синдром, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антидепрессанты, цимицифуга кистевидная, BNO 1055.

**Для цитирования:** Шабалова О.В., Юренева С.В., Гарданова Ж.Р., Ермакова Е.И., Хохлова С.В. Возможности медикаментозной коррекции климактерического синдрома у больных онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Доктор.Ру. 2023;22(5):54–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-54-61



## Possibilities of Drug Correction of Menopausal Syndrome in Reproductive Cancer Patients

O.V. Shabalova<sup>1</sup> ✉, S.V. Yureneva<sup>1</sup>, Zh.R. Gardanova<sup>1, 2</sup>, E.I. Ermakova<sup>1</sup>, S.V. Khokhlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Aim:** To assess the severity of menopausal symptoms and quality of life in patients with iatrogenic menopause depending on the therapy.

✉ Шабалова Ольга Валерьевна / Shabalova, O.V. — E-mail: olga.shabalova93@gmail.com

**Design:** A randomised parallel group clinical study.

**Materials and methods.** The study enrolled 60 patients of reproductive age with iatrogenic menopause following bilateral ovariectomy who had a history of reproductive tumours. The patients were randomised into 2 groups. Group 1 (n = 34) was treated with escitalopram as follows: 5 mg once daily — 7 days, 10 mg once daily — 2 weeks, then 10 mg daily (subgroup 1a) or 20 mg daily (subgroup 1b) — 12 weeks. A dose of 20 mg daily was used where the frequency and severity of menopausal symptoms did not fall below 50 % in 3 weeks with a dose of 10 mg daily. Group 2 patients (n = 26) were prescribed an herbal product called cimicifuga racemosa essence (BNO 1055) at a dose of 6.5 mg 1 tablet once daily for 15 weeks. The patients' condition was assessed using a daily hot flash questionnaire; Quality of Life Questionnaire SF-36; Greene Climacteric Scale; and Insomnia Severity Index.

**Results.** The number of hot flushes reduced in all subgroups; however, the reduction was statistically significant only in subgroup 1a. Greene Climacteric Scale showed that following 15 weeks of therapy in subgroup 1a there was significant reduction in the intensity of menopausal symptoms, anxiety and depression, improved somatic signs, reduced severity of vasomotor symptoms, and improved libido vs. baseline. Subgroup 1b patients demonstrated statistically significant reduction in menopausal symptoms and anxiety. Group 2 had marked reduction in menopausal symptoms and depression. Intergroup comparison demonstrates that the most marked effect from the therapy on menopausal symptoms, anxiety, depression and severity of vasomotor symptoms was observed in subgroup 1a vs. subgroup 1b and group 2. Quality-of-life assessment showed significant improvement in the physical component in group 2 patients, while psychological improvements were better in subgroup 1a after 15 weeks of therapy. Subgroup 1a patients had significant reduction in Insomnia Severity Index, while subgroup 1b and group 2 patients did not demonstrate any significant reduction in this parameter.

**Conclusion.** Patients, for whom hormonal menopause therapy is contraindicated, including patients with hormone-driven malignancies, require therapy to improve their quality of life, manage their menopausal syndrome, correct psychoemotional state and improve sleep. The study demonstrated efficacy both of non-hormonal antidepressant escitalopram (a selective serotonin reuptake inhibitor) and BNO 1055 essence (a medicinal product). In mild and moderate menopausal syndrome, it is recommended to use BNO essence, while severe cases should be treated with 10 mg escitalopram daily, and therapy efficacy should be assessed after 3 weeks of therapy.

**Key words:** menopause, malignancies, menopausal syndrome, selective serotonin reuptake inhibitor, antidepressants, cimicifuga racemosa, BNO 1055.

**For citation:** Shabalova O.V., Yureneva S.V., Gardanova Zh.R., Ermakova E.I., Khokhlova S.V. Possibilities of drug correction of menopausal syndrome in reproductive cancer patients. Doctor.Ru. 2023;22(5):54–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-54-61

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) женского населения России преобладают онкологические заболевания органов репродуктивной системы (40,1%) [1].

Современные методы диагностики и противоопухолевого лечения ассоциированы с увеличением безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы. Противоопухолевое лечение может оказывать негативные эффекты на ряд органов и систем, увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, остеопороза и низкоэнергетических переломов. Кроме того, оно ассоциировано с развитием субфертильности, аменореи и наступлением преждевременной недостаточности яичников/ранней менопаузы. Климактерические симптомы (КС) при ятрогенной менопаузе значительно более выражены по сравнению с симптомами, возникающими при естественной менопаузе, особенно у пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы, что приводит к резкому снижению качества их жизни [2–5].

Золотым стандартом лечения КС является менопаузальная гормональная терапия (МГТ), однако она противопоказана пациенткам с гормонположительными ЗНО, что требует поиска наиболее эффективной и безопасной негормональной терапии для данной категории пациенток. В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ к негормональным методам коррекции КС, рекомендованным к назначению пациенткам, имеющим противопоказания к МГТ, относятся антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) [6], β-аланин и экстракт цимицифуги кистевидной (ЦК) [7].

### СИОЗС и СИОЗСН

По данным метаанализов и рандомизированных клинических исследований, наиболее эффективными и безопасными лекарственными средствами из группы СИОЗС являются

эсциталопрам и пароксетин [8]. Использование эсциталопрама в дозировке 10–20 мг/сут ассоциировано со значительным снижением количества и тяжести приливов и ночной потливости, улучшением сна и хорошим профилем переносимости [8]. Низкие дозы пароксетина (7,5 и 12,5 мг/сут) приводят к уменьшению количества и тяжести вазомоторных симптомов у женщин как с естественной, так и с хирургической менопаузой [8]. Установлено, что пароксетин является сильным ингибитором фермента цитохрома P-450 CYP2D6, который превращает тамоксифен в его активный метаболит эндоксифен. Одновременный прием пароксетина в дозировке 10 мг/сут в течение 4 нед и тамоксифена ассоциирован со снижением концентрации эндоксифена в плазме крови на 64% [9], в связи с чем пациенткам, получающим гормон-депривационную терапию тамоксифеном, прием пароксетина не рекомендован.

Антидепрессанты из группы СИОЗСН венлафаксин 75 мг/сут и десвенлафаксин 100 мг/сут также эффективны в лечении вазомоторных симптомов, однако одним из частых побочных эффектов является сухость во рту и слизистых, что ограничивает их назначение пациенткам с выраженными симптомами генитоуринарного менопаузального синдрома [10].

Из группы СИОЗС препаратом выбора для лечения КС у пациенток с гормонально-зависимыми ЗНО может рассматриваться эсциталопрам, обладающий высокой эффективностью, хорошей переносимостью и не оказывающий значимого влияния на метаболизм селективного модулятора эстрогеновых рецепторов тамоксифена, который используют в качестве адъювантной терапии при гормональнозависимых ЗНО молочной железы [11].

С целью минимизации побочных эффектов при приеме СИОЗС и СИОЗСН показано постепенное увеличение дозировки препарата. Учитывая возможность развития синдрома отмены, для которого характерны бессонница, тошнота, рвота, зрительные нарушения и тремор, отмена СИОЗС и СИОЗСН проводится с постепенным снижением дозировки [12].

В России лекарственные препараты СИОЗС и СИОЗСН не имеют зарегистрированных показаний к лечению



менопаузальных симптомов, однако, учитывая их эффективность в лечении вазомоторных симптомов, согласно клиническим рекомендациям, могут быть рекомендованы для лечения вазомоторных симптомов вне утвержденных показаний (off-label) по решению врачебной комиссии [7].

### Цимицифуга кистевидная

Основным компонентом ЦК, который связывается с рецепторами серотонина 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> и 5-HT<sub>7</sub>, принимающими участие в терморегуляции, является тритерпеновый гликозид [13]. Рецептор 5-HT<sub>1A</sub> взаимодействует с переносчиком серотонина в гипоталамусе, регулируя обратный захват серотонина. Препараты ЦК указаны в клинических рекомендациях для терапии женщин с КС легкой и средней степени тяжести при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих ее назначению [7].

**Цель исследования** — при помощи специализированных опросников оценить тяжесть КС и качество жизни пациенток с менопаузой ятрогенного генеза в зависимости от получаемой негормональной терапии антидепрессантом эсциталопрамом или экстрактом ЦК.

Дизайн — открытое проспективное, рандомизированное исследование в параллельных группах.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, набор пациентов осуществляли в отделении гинекологической эндокринологии.

С сентября 2019 г. по ноябрь 2021 г. в исследование были включены 60 пациенток с менопаузой ятрогенного генеза после двусторонней овариэктомии, имевшие в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы. Все пациентки были информированы о содержании и терапии исследования и подписали информированное добровольное согласие на участие. Проведение исследования было рассмотрено и одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В соответствии с целью исследования методом простой рандомизации (метод конвертов) пациентки были распределены в следующие группы:

- группа 1 — 34 пациентки, получавших терапию препаратом эсциталопрам;
  - подгруппа 1а — 23 пациентки, доза препарата которых оставалась неизменной на протяжении терапии;
  - подгруппа 1б — 11 пациенток, доза препарата которых была увеличена через 3 нед с момента начала терапии в связи с низкой эффективностью проводимой терапии;
- группа 2 — 26 пациенток, получавших терапию экстрактом ЦК — препаратом BNO 1055.

Эсциталопрам назначали по схеме: 5 мг 1 раз в день — 7 дней, 10 мг 1 раз в день — 2 нед, в дальнейшем по 10 мг/сут (подгруппа 1а) или 20 мг/сут (подгруппа 2а) — 12 нед. Дозу 20 мг/сут использовали при отсутствии снижения количества и тяжести КС более чем на 50% за 3 нед приема препарата в дозе 10 мг/сут. BNO 1055 назначали в дозе 6,5 мг/сут (по 1 таблетке 1 раз в день) в течение 15 нед.

Критерии включения в исследование:

- ЗНО органов репродуктивной системы (рак молочной железы, рак яичников, рак тела матки и рак шейки матки) в анамнезе с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 12 мес;

- возраст 18–45 лет;
- наличие КС;
- оперативное лечение, объем которого включал двустороннюю овариэктомия;
- наличие регулярных менструаций до проведения оперативного лечения;
- наличие противопоказаний для назначения МГТ;
- категорический отказ от применения МГТ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- наступление естественной менопаузы;
- наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, некомпенсированной эндокринологической патологии, почечной и печеночной недостаточности, острого тромбоза;
- в анамнезе предшествующий серотониновый синдром, биполярное расстройство личности, неконтролируемые судороги, суицидальные мысли и суицидальные попытки, органические поражения головного мозга с церебростеническим синдромом (последствия черепно-мозговой травмы, инсульта), эндогенные психические расстройства;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы (и период менее 2 нед после их отмены), пимозида, добавок льняного семени, сои и мелатонина в течение 30 дней до включения в исследование;
- использование локальной и системной гормональной терапии в течение последних 6 мес.

Критерии исключения из исследования:

- отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в исследовании со стороны пациента;
- развившиеся нежелательные побочные и аллергические реакции на фоне проводимой терапии;
- желание пациентки добровольно прекратить участие в исследовании.

В исследовании оценивали количество приливов в сутки, а также использовали опросники:

- анкетирование для оценки тяжести КС по шкале Грина, которая включает в себя 21 симптом-вопрос для оценки психоэмоционального состояния, в частности симптомов депрессии (1–6 вопросы) и тревоги (7–11 вопросы), соматических проявлений (12–18 вопросы), вазомоторного (19 и 20 вопросы) и сексуального (21 вопрос) статусов [14].
- анкетирование для оценки качества жизни (SF-36) [15]. Данный опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.
- анкетирование для оценки субъективных характеристик сна или индекс выраженности бессонницы (ISI) [16]. Опросник для оценки тяжести бессонницы разработан канадским сомнологом Ч. Морином как инструмент для психотерапевтов. С его помощью можно интерпретировать выраженность проблем со сном.

Для статистической обработки данных и построения графиков использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и пакет программ GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино–Пирсона. При анализе параметрических данных рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение, использовали ANOVA. При анализе непараметрических данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах, использовали тест Краскела–Уоллиса. При анализе качественных данных (абсолютные значения и доля в процентах) использовали точный тест Фишера, для межгруппового сравнения — апостериорные тесты. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования мы провели оценку сопоставимости клинико-антропометрических данных пациенток в обеих группах. Возраст и индекс массы тела пациенток были сопоставимыми (табл. 1).

На момент включения пациенток в исследование с момента оперативного лечения (двусторонней овариэктомии) в среднем прошло 130 (67–540) дней у пациенток группы 1 и 223 (98–470) дней у пациенток группы 2, статистически значимых различий не выявлено ( $p = 0,612$ ).

Далее мы проанализировали особенности образа жизни пациенток, включенных в исследование. Подавляющее большинство пациенток имели высшее образование. Курили 9 (15,0%) пациенток, регулярно употребляли алкоголь — 3 (5,0%), регулярно занимались спортом или иной физичес-

кой активностью — 15 (25,0%). Статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено.

В структуре ЗНО, по поводу которых в рамках хирургического лечения была произведена двусторонняя овариэктомия, первое место занимал рак яичников, второе — рак тела матки (табл. 2). Реже встречались рак шейки матки и рак молочной железы (РМЖ). У больных РМЖ билатеральная риск-редуцирующая операция выполнялась в случае выявления мутации генов *BRCA*. Значимых различий структуры онкологической патологии у пациенток групп 1 и 2 не выявлено.

В нашей работе мы оценили количество приливов до терапии и через 15 нед терапии изучаемыми препаратами. Как следует из данных табл. 3, количество приливов снизилось во всех группах терапии, однако статистически достоверным оно было только у пациенток подгруппы 1а.

Далее мы проанализировали степень выраженности КС по шкале КС Грина. Результаты опросников были объединены в 5 кластеров с целью оценки симптомов тревоги и депрессии, соматических, вазомоторных и сексуальных проявлений. Исходно пациентки исследуемых групп были

Таблица 1 / Table 1

#### Исходные клинико-антропометрические характеристики пациенток Baseline clinical and anthropometric characteristics of patients

Параметр	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 26)	p
Возраст, лет	37,9 ± 7,8	39,1 ± 8,1	0,609
Рост, см	166,5 ± 5,9	165,3 ± 3,9	0,396
Вес, кг	66,0 ± 11,7	69,9 ± 17,4	0,320
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	23,9 ± 4,2	25,5 ± 6,0	0,223

Таблица 2 / Table 2

#### Структура ЗНО в исследуемых группах женщин с ятрогенной менопаузой, имеющих в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы

#### Malignancies structure in study groups of women with iatrogenic menopause who had a history of reproductive cancer

ЗНО	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 26)	p
Первично-множественный рак (рак тела матки + рак яичников; РМЖ + рак яичников; рак шейки матки + рак щитовидной железы)	5 (14,7%)	2 (7,7%)	0,339
Рак яичников	13 (38,2%)	12 (46,2%)	0,362
Рак тела матки	11 (32,4%)	5 (19,2%)	0,200
Рак шейки матки	3 (8,8%)	5 (19,2%)	0,214
РМЖ	2 (5,9%)	2 (7,7%)	0,586

Таблица 3 / Table 3

#### Количество приливов исходно и через 15 нед терапии в исследуемых группах женщин с ятрогенной менопаузой, имеющих в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

#### Baseline number of hot flushes and number of hot flushes after 15 weeks of therapy in study groups of women with iatrogenic menopause, Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>)

Срок исследования	Подгруппа 1а (n = 23)	Подгруппа 1б (n = 11)	Группа 2 (n = 26)	p*
До терапии	15 (10–23,75)	12 (8,5–32,5)	10 (7,25–20,00)	0,682 $p_{1a-1b} = 0,548$ $p_{1a-2} = 0,154$ $p_{1b-2} = 0,535$
Через 15 нед терапии	1 (0–4,5) $p = 0,0001^*$	8 (5–20) $p = 0,125^*$	8,5 (3–15) $p = 0,518^*$	0,002 $p_{1a-1b} = 0,001$ $p_{1a-2} = 0,001$ $p_{1b-2} = 0,254$

\*По сравнению с показателем до терапии.

\*Vs. pre-therapy values.

сопоставимы по показателям шкалы КС Грина (табл. 4). В подгруппе 1а через 15 нед терапии установлено значимое снижение выраженности КС, симптомов тревоги и депрессии, улучшение соматических проявлений, снижение тяжести

Таблица 4 / Table 4

Оценка КС по шкале Грина исходно и через 15 нед терапии у женщин с ятрогенной менопаузой, имеющих в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы, Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)  
Baseline Greene Climacteric Scale and Greene Climacteric Scale after 15 weeks of therapy in women with iatrogenic menopause, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

КС	Подгруппа 1а (n = 23)	Подгруппа 1б (n = 11)	Группа 2 (n = 26)	p*
<i>До терапии</i>				
Тревога	8 (7-9)	7 (5-12)	6 (4-7,5)	0,548 p <sub>1а-1б</sub> = 0,245 p <sub>1а-2</sub> = 0,542 p <sub>1б-2</sub> = 0,345
Депрессия	7 (5-11)	7 (5-8)	5 (3-7)	0,154 p <sub>1а-1б</sub> = 0,542 p <sub>1а-2</sub> = 0,541 p <sub>1б-2</sub> = 0,654
Соматические проявления	6 (4-9)	5 (3-6)	4 (2-6)	0,548 p <sub>1а-1б</sub> = 0,245 p <sub>1а-2</sub> = 0,215 p <sub>1б-2</sub> = 0,345
Вазомоторный статус	5 (4-5)	5 (3-6)	4 (2-5)	0,157 p <sub>1а-1б</sub> = 0,245 p <sub>1а-2</sub> = 0,214 p <sub>1б-2</sub> = 0,645
Потеря интереса к сексу	2 (0-3)	2 (0,75-3)	2 (0,5-2)	0,543 p <sub>1а-1б</sub> = 0,354 p <sub>1а-2</sub> = 0,324 p <sub>1б-2</sub> = 0,542
Сумма баллов	25 (20-31)	24,5 (15,75-34,25)	22 (18-27,5)	0,237 p <sub>1а-1б</sub> = 0,582 p <sub>1а-2</sub> = 0,634 p <sub>1б-2</sub> = 0,245
<i>Через 15 нед терапии</i>				
Тревога	2 (1-4) p < 0,0001*	6 (5-9) p = 0,047*	5 (3-7) p = 0,168*	0,007 p <sub>1а-1б</sub> = 0,005 p <sub>1а-2</sub> = 0,015 p <sub>1б-2</sub> = 0,154
Депрессия	1 (1-3) p < 0,0001*	5 (3-7) p = 0,063*	4 (2-7) p = 0,026*	0,006 p <sub>1а-1б</sub> = 0,005 p <sub>1а-2</sub> = 0,015 p <sub>1б-2</sub> = 0,245
Соматические проявления	2 (1-4) p < 0,0001*	3 (2-6) p = 0,320*	4 (2-6) p = 0,278*	0,051 p <sub>1а-1б</sub> = 0,125 p <sub>1а-2</sub> = 0,097 p <sub>1б-2</sub> = 0,542
Вазомоторный статус	1,5 (0-2) p < 0,0001*	3 (2-4) p = 0,059*	3 (1-4) p = 0,090*	0,007 p <sub>1а-1б</sub> = 0,016 p <sub>1а-2</sub> = 0,015 p <sub>1б-2</sub> = 0,421
Потеря интереса к сексу	1 (0-2) p = 0,003*	1,5 (0,75-2,25) p = 0,504*	1 (0-2) p = 0,083*	0,257 p <sub>1а-1б</sub> = 0,442 p <sub>1а-2</sub> = 0,345 p <sub>1б-2</sub> = 0,542
Сумма баллов	13 (10,5-23,5) p < 0,0001*	22 (13,5-25,25) p = 0,035*	18 (10-24) p = 0,030*	0,004 p <sub>1а-1б</sub> = 0,002 p <sub>1а-2</sub> = 0,012 p <sub>1б-2</sub> = 0,045

\*По сравнению с показателем до терапии.

\*Vs. pre-therapy values.



вазомоторных симптомов, улучшение либидо. Для пациенток подгруппы 1б характерно достоверное снижение выраженности КС и тревожного компонента. Пациентки группы 2 отметили значимое снижение выраженности КС и депрессии. При межгрупповом сравнении наиболее выраженный эффект на КС, симптомы тревоги, депрессии и тяжести вазомоторных симптомов был выявлен в подгруппе 1а по сравнению с подгруппой 1б и группой 2.

Оценку качества жизни проводили по опроснику SF-36, который включает в себя оценку физического и психологического компонентов здоровья. Физический компонент здоровья был оценен по следующим параметрам: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли и общее состояние здоровья. Психологический компонент

здоровья складывается из таких параметров, как жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье.

До начала терапии физический и психологический компоненты здоровья в группах сравнения были сопоставимы (табл. 5). В процессе лечения отмечено значимое улучшение физического компонента здоровья у пациенток группы 2, психологического компонента здоровья — в подгруппе 1а через 15 нед терапии. В то же время у пациенток подгруппы 1б этот показатель качества жизни в результате лечения практически не изменился.

Индекс выраженности бессонницы исходно был сопоставим в группах сравнения (табл. 6). Через 15 нед лечения у пациенток подгруппы 1а индекс выраженности

Таблица 5 / Table 5

**Оценка по опроснику SF-36 «Оценка качества жизни» исходно и через 15 нед терапии у женщин с ятрогенной менопаузой, имеющих в анамнезе ЗНО органов репродуктивной системы, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**  
**Baseline Quality of Life Questionnaire values and Quality of Life Questionnaire values**  
**after 15 weeks of therapy in women with iatrogenic menopause, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

Компонент здоровья	Подгруппа 1а (n = 23)	Подгруппа 1б (n = 11)	Группа 2 (n = 26)	p*
<i>До терапии</i>				
Физический	47,5 (41,66–50,54)	42 (36,6–53,8)	40,9 (32,7–45,1)	0,111 p <sub>1а-1б</sub> = 0,153 p <sub>1а-2</sub> = 0,124 p <sub>1б-2</sub> = 0,965
Психологический	32,1 (26,8–40,9)	28,5 (23,6–37,3)	44,1 (44,1–52,6)	0,131 p <sub>1а-1б</sub> = 0,453 p <sub>1а-2</sub> = 0,245 p <sub>1б-2</sub> = 0,421
<i>Через 15 нед терапии</i>				
Физический	51,6 (43,7–55,6) p = 0,055*	43,1 (39,3–53,3) p = 0,346*	45,8 (42,8–52,6) p = 0,004*	0,387 p <sub>1а-1б</sub> = 0,351 p <sub>1а-2</sub> = 0,542 p <sub>1б-2</sub> = 0,546
Психологический	53 (49–57,1) p < 0,0001*	39,1 (26,2–54,3) p = 0,365*	46,9 (40,2–54,3) p = 0,520*	0,025 p <sub>1а-1б</sub> = 0,011 p <sub>1а-2</sub> = 0,198 p <sub>1б-2</sub> = 0,128

\*По сравнению с показателем до терапии.

\*Vs. pre-therapy values.

Таблица 6 / Table 6

**Индекс выраженности бессонницы, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**  
**Insomnia Severity Index, Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)**

Срок исследования	Подгруппа 1а (n = 23)	Подгруппа 1б (n = 11)	Группа 2 (n = 26)	p*
До терапии	16 (12–17)	15 (11–18)	14 (6,5–16,5)	0,282 p <sub>1а-1б</sub> = 0,215 p <sub>1а-2</sub> = 0,245 p <sub>1б-2</sub> = 0,354
Через 15 нед терапии	5 (1–8) p < 0,0001**	10 (7,5–6,5) p = 0,210**	10,5 (3–15,75) p = 0,332**	0,079 p <sub>1а-1б</sub> = 0,152 p <sub>1а-2</sub> = 0,124 p <sub>1б-2</sub> = 0,249

\*По сравнению с показателем до терапии.

\*Vs. pre-therapy values.

бессонницы значительно снизился, тогда как у пациенток подгруппы 1б и группы 2 он снижался незначимо.

Нежелательными явлениями на фоне терапии эсциталопрамом были головная боль — 3 (8,8%) и яркие сновидения — 1 (2,9%), которые нивелировались к 2–3-й неделе терапии. Пациентки, получающие BNO1055, отмечали тошноту — 3 (11,5%), которая проходила в течение 1 нед.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании установлено, что у пациенток репродуктивного возраста с ятрогенной менопаузой, имеющих ЗНО органов репродуктивной системы, эффективной дозой эсциталопрама для коррекции КС является 10 мг/с. Использование эсциталопрама в дозе 10 мг/с в течение 15 нед ассоциировано со снижением выраженности КС, количества и тяжести приливов, улучшением соматических показателей, улучшением качества жизни за счет психологического компонента здоровья, психоэмоционального состояния и сна. В исследовании E.W. Freeman и соавт. также показано, что терапия эсциталопрамом в дозе 10–20 мг/с ассоциирована со значительным снижением частоты приливов ( $p = 0,004$ ) и их тяжести ( $p = 0,003$ ) [17]. K.E. Ensrud и соавт. также выявлено снижение количества и тяжести вазомоторных симптомов, что, в свою очередь, было связано с улучшением сна ( $p < 0,001$ ) [18]. При анализе полученных данных мы оценили эффективность терапии эсциталопрамом по его влиянию на вазомоторные симптомы в группе 2. Нам удалось установить, что увеличение дозировки эсциталопрама до 20 мг/с не оказало значимого влияния на вазомоторные симптомы у 67% пациенток, что может быть ассоциировано с генетическими особенностями пациенток, в том числе полиморфизмом гена *ABCB1*, который является АТФ-зависимым мембранным транспортером и участвует в выведении из клетки лекарственных препаратов. Такое же предположение было выдвинуто A.B. Singh и соавт., показавшими, что однонуклеотидные полиморфизмы в *rs1045642 ABCB1* могут влиять на биодоступность эсциталопрама, что может объяснить индивидуальный ответ пациенток на различные дозировки эсциталопрама [19]. В связи с этим можно сделать вывод, что если через 3 нед приема эсциталопрама снижение количества и тяжести вазомоторных симптомов составляет менее 50%, то необходимо увеличить дозировку препарата вдвое и провести оценку эффективности через 2 нед терапии, и в случае его неэффективности решить вопрос о смене лекарственного средства.

В нашем исследовании терапия лекарственным препаратом BNO 1055 в дозе 6,5 мг/сут привела к значимому снижению выраженности КС и тяжести приливов, снижению тревожного компонента, а также повышению качества жизни за счет физического компонента здоровья. В исследовании С. Wang и др. было также показано достоверное снижение выраженности КС при использовании ЦК у больных РМЖ, получающих эндокринную терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона [20]. В метаанализе 2023 г., включающем более 2000 женщин, установлено, что использование экстракта ЦК было ассоциировано со значительным снижением тяжести КС (95% ДИ 0,283–0,867;  $p < 0,001$ ), в том числе снижением вазомоторных проявлений (95% ДИ 0,107–0,524;  $p = 0,003$ ) и улучшением соматического состояния пациенток (95% ДИ 0,165–0,670;  $p = 0,001$ ). При этом ЦК не оказывала существенного влияния на симптомы тревоги и депрессии, в отличие от результатов нашего исследования, где было получено достоверное снижение выраженности тревожного компонента [21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с гормонально-зависимыми ЗНО с целью улучшения качества их жизни, лечения КС, коррекции психоэмоционального состояния и улучшения сна показана негормональная терапия антидепрессантом эсциталопрамом из группы СИОЗС либо растительным лекарственным препаратом из экстракта ЦК.

На основании полученных результатов можно сделать вывод об эффективности и хорошей переносимости негормональной терапии эсциталопрамом и экстрактом ЦК проявлений КС у пациенток с ЗНО. Терапия эсциталопрамом способствовала значительному повышению качества жизни пациенток за счет клинически значимого улучшения психологического компонента здоровья и снижения тяжести КС. Эсциталопрам оказал положительный эффект на все компоненты КС: вазомоторные, психоэмоциональные, соматические и сексуальные. Терапия лекарственным препаратом ЦК была ассоциирована с достоверным улучшением качества жизни за счет физического компонента здоровья и значимого снижения выраженности КС за счет преимущественного воздействия на вазомоторные симптомы и тревогу. Учитывая вышесказанное, подбор лекарственной терапии КС у пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы должен носить персонализированный характер с учетом индивидуальных потребностей пациентки.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Шабалова О.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Юренева С.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Гарданова Ж.Р., Ермакова Е.И. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Хохлова С.В. — разработка дизайна исследования.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Shabalova, O.V. — study design, patient selection, examination and management, clinical material collection, thematic publications reviewing, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Yureneva, S.V. — study design, patient selection, examination and management, clinical material collection, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Gardanova, Zh.R., Ermakova, E.I. — study design, patient selection, examination and management, clinical material collection; Khokhlova, S.V. — study design.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование / Funding source**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.

**Этическое утверждение / Ethics approval**

Проведение исследования было рассмотрено и одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

The study was reviewed and approved by the biomedical research ethics commission V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine.

**Об авторах / About the authors**

Шабалова Ольга Валерьевна / Shabalova, O.V. — аспирант отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4016-7660. <https://orcid.org/0000-0001-5957-4584>. E-mail: olga.shabalova93@gmail.com

Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com

Гарданова Жанна Робертовна / Gardanova, Zh.R. — д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; зав. кафедрой психотерапии ФГАОВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2941-7620. <https://orcid.org/0000-0002-9796-0846>. E-mail: zanna7777@inbox.ru

Ермакова Елена Ивановна / Ermakova, E.I. — к. м. н., отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4240-6601. <https://orcid.org/0000-0002-6629-051X>. E-mail: ermakova.health@mail.ru

Хохлова Светлана Викторовна / Khokhlova, S.V. — д. м. н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6009-4616. <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>. E-mail: svkhokhlova@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.; 2022. 252 с. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)* / A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova (eds.). Moscow; 2022. 252 p. (in Russian)
2. Marino J.L., Saunders C.M., Emery L.I. et al. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause*. 2014;21(3):267–724. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182976f46
3. Carter J., Stabile C., Gunn A., Sonoda Y. The physical consequences of gynecologic cancer surgery and their impact on sexual, emotional, and quality of life issues. *J. Sex. Med.* 2013;10(Suppl 1):21–34. DOI: 10.1111/jsm.12002
4. Murphy C.C., Bartholomew L.K., Carpentier M.Y. et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;134(2):459–478. DOI: 10.1007/s10549-012-2114-5
5. Hershman D.L., Shao T., Kushi L.H. et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011;126(2):529–537. DOI: 10.1007/s10549-010-1132-4
6. Drugs for menopausal symptoms. *Med. Lett. Drugs Ther.* 2020;62(1604):124–128.
7. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М.; 2021. *Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Menopause and climacteric condition in women"*. Moscow; 2021. (in Russian)
8. Azizi M., Khani S., Kamali M., Elyasi F. The efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review of clinical trials. *Iran J. Med. Sci.* 2022;47(3):173–93. DOI: 10.30476/ijms.2020.87687.1817
9. Orleans R.J., Li L., Kim M.-J. et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flushes. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(19):1777–1779. DOI: 10.1056/NEJMp1402080
10. Caan B., LaCroix A.Z., Joffe H. et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause*. 2015;22(6):607–615. DOI: 10.1097/GME.0000000000000364
11. Haque R., Shi J., Schottinger J.E. et al. Tamoxifen and antidepressant drug interaction among a cohort of 16 887 breast cancer survivors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016;108(3):1–8. DOI: 10.1093/jnci/djv337
12. Shams T., Firwana B., Habib F. et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J. Gen. Intern. Med.* 2014;29(1):204–213. DOI: 10.1007/s11606-013-2535-9
13. Mohapatra S., Iqbal A., Ansari M.J. et al. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for women health: an up-close and in-depth review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(3):278. DOI: 10.3390/ph15030278
14. Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*. 2008;61(1–2):78–84. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.09.011
15. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *SF-36 health survey manual & interpretation guide*. Boston; 1993.
16. Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M. Validation of the *Insomnia Severity Index* as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297–307. DOI: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4
17. Freeman E.W., Guthrie K.A., Caan B. et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(3):267–274. DOI: 10.1001/jama.2010.2016
18. Ensrud K.E., Joffe H., Guthrie K.A. et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2012;19(8):848–855. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182476099
19. Singh A.B., Bousman C.A., Ng C.H. et al. ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Transl. Psychiatry*. 2012;2(11):e198. DOI: 10.1038/tp.2012.115
20. Wang C., Huang Q., Liang C.-L. et al. Effect of *cimicifuga racemosa* on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *J. Ethnopharmacol.* 2019;238:111840. DOI: 10.1016/j.jep.2019.111840
21. Sadahiro R., Matsuoka L.N., Zeng B.-S. et al. Black cohosh extracts in women with menopausal symptoms: an updated pairwise meta-analysis. *Menopause*. 2023;30(7):766–773. DOI: 10.1097/GME.0000000000002196

Поступила / Received: 09.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 10.07.2023





# Потенциал транс-ресвератрола в коррекции менопаузальных расстройств и возраст-ассоциированных заболеваний

П.В. Козлов

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** поиск альтернативных путей профилактики возраст-ассоциированной патологии у женщин, обусловленной в том числе прогрессирующим снижением уровня эстрогенов в период менопаузального перехода и постменопаузы.

**Основные положения.** При наличии противопоказаний к назначению менопаузальной гормональной терапии или на этапе обследования выбор альтернативных способов коррекции климактерических расстройств и системных метаболических нарушений должен соответствовать высокому профилю безопасности и эффективности. В обзоре подробно описаны фармакологические эффекты фитоэстрогена ресвератрола, механизмы реализации эстрогеноподобного, антипролиферативного, противовоспалительного и антиоксидантного действия и возможности клинического применения в виде пищевых добавок.

**Заключение.** Назначение фитоэстрогена транс-ресвератрола у женщин в пери- и постменопаузе является альтернативным подходом к снижению выраженности менопаузальных расстройств и профилактики системных метаболических нарушений. Обладая высокой биодоступностью в транс-изомерной форме и высоким профилем безопасности, он является оптимальным негормональным средством коррекции менопаузальных симптомов, торможения некоторых процессов старения, а также имеет значимый потенциал предотвращения возраст-ассоциированных заболеваний, что позволяет существенно улучшить качество жизни женщины в период менопаузы.

**Ключевые слова:** фитоэстрогены, климактерический синдром, постменопауза, транс-ресвератрол.

**Для цитирования:** Козлов П.В. Потенциал транс-ресвератрола в коррекции менопаузальных расстройств и возраст-ассоциированных заболеваний. Доктор.Ру. 2023;22(5):62–68. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-62-68



## Potential of Trans-Resveratrol in the Prevention of Menopausal Disorders and Age-Associated Morbidity

P.V. Kozlov

Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Aim:** to investigate alternative option to prevent age-associated pathology in women, caused, by progressive decrease of estrogen level during the menopausal transition period.

**Key points.** If there are contraindications to the menopausal hormone therapy or at the examination stage, the choice of alternative methods for prevention and treatment of menopausal symptoms and systemic metabolic disorders should correspond to a high safety and efficacy profile. This review describes in detail the pharmacological effects of the phytoestrogen resveratrol, the mechanisms of the implementation of estrogen-like, antiproliferative, anti-inflammatory and antioxidant effects and the possibility of clinical use in the form of dietary supplements.

**Conclusion.** The prescription of the phytoestrogen trans-resveratrol is an alternative approach to the relief of menopausal disorders and the prevention of systemic metabolic disorders. Possessing as high bio-active and optimal safe alternative due to trans-isomer form, it is the optimal non-hormonal remedy for correcting menopausal symptoms, inhibiting some aging processes, and also has a significant potential for preventing age-related diseases.

**Keywords:** phytoestrogens, menopausal syndrome, postmenopause, resveratrol.

**For citation:** Kozlov P.V. Potential of trans-resveratrol in the prevention of menopausal disorders and age-associated morbidity. Doctor.Ru. 2023;22(5):62–68. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-62-68

## ВВЕДЕНИЕ

Менопаузальная гормональная терапия остается «золотым стандартом» лечения климактерических симптомов, отдаленных последствий гипоестрогении и ряда возраст-ассоциированных заболеваний [1]. При наличии противопоказаний к назначению эстрогенсодержащих препаратов, на этапе обследования или при нежелании пациенткой принимать гормональную терапию рекомендуется использовать альтернативные средства [1], в том числе растительного происхождения. Фитоэстрогены — соединения, которые образуются растениями путем фотохимического биосинтеза, способ-

ные связывать рецепторы эстрогенов (РЭ) млекопитающих и обладающие эстрогеноподобными свойствами.

Основными классами фитоэстрогенов, относящихся к полифенольным соединениям, являются флавоноиды, фенольные кислоты, лигнаны и стильбены. Наиболее известным и изученным фитоэстрогеном является ресвератрол (3,4,5-тригидрокси-транс(цис)-стильбен), синтезируемый в качестве защитного вещества, повышающего устойчивость растений к неблагоприятным воздействиям, в том числе чрезмерному ультрафиолетовому излучению, экстремальным температурам, бактериям, грибам или механическим повреждениям.

✉ Козлов Павел Васильевич / Kozlov, P.V. — E-mail: drkpv@mail.ru

Первоначально ресвератрол был охарактеризован как фитостерин из-за его фунгицидных свойств, но позднее подтвержден широкий спектр его биологической активности, значимой для профилактики и лечения различных заболеваний [2]. В настоящее время опубликовано более 17 тысяч научных отчетов о свойствах ресвератрола, охватывающих как фундаментальные, так и клинические исследования [3].

Потенциальными продуцентами ресвератрола являются более 72 видов растений. Его источниками могут служить ягоды красного, синего и темно-фиолетового цвета (малина, черника, шелковица и др.), фрукты (гранат и др.), бобы (какао) и орехи (арахис). Большинство растительных источников ресвератрола чрезвычайно богаты фруктозой, и их употребление в больших количествах неприемлемо при ряде заболеваний, в том числе при сахарном диабете или инсулинорезистентности. В фармацевтической промышленности транс-ресвератрол получают из лекарственного растительного сырья — корней и корневищ рейнрутии японской (лат. *Polygonum cuspidatum*). В данном растительном сырье содержание ресвератрола в 50–70 раз выше, чем в любом другом природном источнике. Такое производство позволяет получить эффективные и безопасные биологические активные добавки, содержащие транс-ресвератрол, которые возможно применять пациентам с метаболическими нарушениями.

### ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ресвератрол образуется из фенилаланина и существует в двух изомерных формах: цис-ресвератрола и более стабильной транс-формы. Короткий период полувыведения (около 1,5 ч) из-за быстрого всасывания в кишечнике и метаболизма в печени, низкая биодоступность и растворимость в воде являются одними из важнейших ограничений клинического применения ресвератрола. В последнее десятилетие для повышения биодоступности ресвератрола разработаны различные системы доставки, такие как инкапсуляция в липидные наноносители (липосомы), наноэмульсии, мицеллы, полимерные наночастицы, твердые дисперсии. Значительно повысить растворимость ресвератрола, обеспечивая медленное высвобождение действующего вещества, облегчая мембранный пассивный транспорт и клеточный захват, позволяют наноэмульсии [4].

После перорального приема ресвератрол абсорбируется кишечным эпителием путем пассивной диффузии или мембранными переносчиками и высвобождается в кровоток как в неизменном виде, так и в виде метаболитов после глюкуронизации и сульфатной конъюгации фенольных групп и гидрирования алифатической двойной связи. В кровотоке ресвератрол связывается с транспортными белками, в том числе альбуминами и липопротеинами низкой плотности, образуя комплексы, которые могут диссоциировать на клеточной мембране, где транспортеры взаимодействуют с соответствующими рецепторами и обеспечивают транспорт ресвератрола в клетки. Большинство метаболитов ресвератрола в плазме имеют низкую биологическую активность, а их период полувыведения и концентрация в плазме крови в 10 раз выше, чем нативного соединения. Основной метаболизм ресвератрола и его производных происходит в печени [5, 6].

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Механизмы действия ресвератрола связаны со способностью модулировать множество сигнальных путей клеточного метаболизма и экспрессии генов. Наиболее значимыми мишенями

ми реализации фармакологических эффектов ресвератрола, связанных с эстрогеноподобным, противовоспалительным, антиоксидантным, антипролиферативным действием, являются АМФ-активированная протеинкиназа и сиртуин-1 [7, 8].

### Эстрогеноподобные эффекты

Ресвератрол относится к семейству полифенольных соединений, которые структурно или функционально имитируют эффект эстрогена в репродуктивной системе млекопитающих [9]. В отличие от большинства фитоэстрогенов ресвератрол связывается как с  $\alpha$ -, так и с некоторым преимуществом, с  $\beta$ -эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает более широкий спектр действия по сравнению с другими фитоэстрогенами [10]. Кроме того, ресвератрол взаимодействует с мембранными рецепторами и модулирует негеномную эстрогенную активность.

Эстрогеноподобные эффекты ресвератрола зависят от уровня эндогенных эстрогенов. При сниженном уровне эстрадиола он проявляет агонистическую активность. Так, согласно данным рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования L. Leo и соавт. сублингвальный транс-ресвератрол снижает количество и интенсивность умеренных и тяжелых вазомоторных эпизодов в период менопаузального перехода у 78,6% пациентов ( $p < 0,001$ ) [11].

Эстрогеноподобное действие ресвератрола проявляется в позитивных эффектах как при ранних симптомах климакса, включая приливы, потливость, нарушение сна, так и поздних метаболических нарушениях, в том числе снижении минеральной плотности костной ткани [12]. Протективный действие на костную ткань связано с увеличением экспрессии остеопротегерина — белка, который ингибирует RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора  $\kappa$ B), противодействующего дифференцировке остеокластов на стадии предшественника и зрелых форм. Доклинические исследования показали, что ресвератрол может стимулировать пролиферацию и дифференцировку костных клеток и подавлять апоптоз хондроцитов за счет противовоспалительных механизмов.

Как фитоэстроген ресвератрол регулирует экспрессию рецепторов витамина D в остеобластоподобных клетках, влияя на костеобразование. По сравнению с монотерапией ресвератролом его комбинация с витамином D увеличивает внутриклеточную концентрацию фитоэстрогена, повышает активацию  $\beta$ -РЭ и экспрессию рецептора витамина D, что приводило к улучшению биодоступности как ресвератрола, так и витамина D, тем самым повышая их способность быстро проникать сквозь клеточную мембрану и достигать тканей-мишеней [13].

По данным R. Milia, применение трансресвератрола у женщин в постменопаузе в виде сублингвального спрея в течение 3 мес достоверно снижало выраженность вазомоторных симптомов, раздражительность, депрессивные расстройства, суставную и мышечную боль [14]. Результаты данного исследования подтвердили эффективность сублингвальной формы транс-ресвератрола для коррекции климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

В России данная форма транс-ресвератрола представлена сублингвальными таблетками и сублингвальным спреем, содержащими транс-ресвератрол в комбинации с витаминами D<sub>3</sub> и E в форме наноэмульсии. Инновационная запатентованная технология доставки компонентов NANOEMULSION DELIVERY SYSTEM® обеспечивает наиболее высокую биодоступность транс-ресвератрола. «Транс-ресвератрол в форме сублингвальных таблеток применяется для профилактики

и купирования менопаузальных симптомов в качестве базовой терапии. Транс-ресвератрол в форме сублингвального спрея эффективен в качестве скоромоющего средства при приливах жара как самостоятельно, так и в дополнение к любому виду терапии климактерических расстройств, в том числе менопаузальной гормональной терапии (рис. 1). Сублингвальный транс-ресвератрол возможно применять при климактерических проявлениях у женщин в период менопаузального перехода с эндометриозом в анамнезе. Данный порядок назначения был отражен в алгоритмах ведения пациенток с эндометриозом, где была широко рассмотрена тактика назначения терапии у пациенток с менопаузальными симптомами [15].

Основное преимущество сублингвального наноспрея заключается в скорости купирования вазомоторных эпизодов, именно поэтому его можно применять в тех ситуациях, когда требуется немедленное воздействие на приливы жара, — в момент приступа. Комбинация транс-ресвератрола, витамина D<sub>3</sub> и витамина E в виде сублингвальной эмульсии-спрея, приводит к статистически значимому снижению частоты и выраженности приливов [14]. При остаточных вазомоторных проявлениях целесообразно сочетание сублингвальных таблеток и сублингвального спрея. Дозы могут быть скорректированы с учётом выраженности симптомов и индивидуальных потребностей пациентки.

Целесообразно длительное применение ресвератрола. Согласно данным рандомизированных клинических исследований ресвератрол продемонстрировал благоприятный профиль эффективности при применении в течение 12, 24 мес [12].

Эффекты ресвератрола не ограничиваются влиянием на РЭ. Доказаны его антиоксидантные, противовоспалительные,

противоопухолевые, антибактериальные, противогрибковые, противовирусные свойства, профилактический эффект в отношении развития метаболических, сердечно-сосудистых заболеваний, онкологической патологии, нейродегенеративных расстройств, в том числе болезни Альцгеймера, связанного с возрастом снижения тургора и эластичности кожи [16–19].

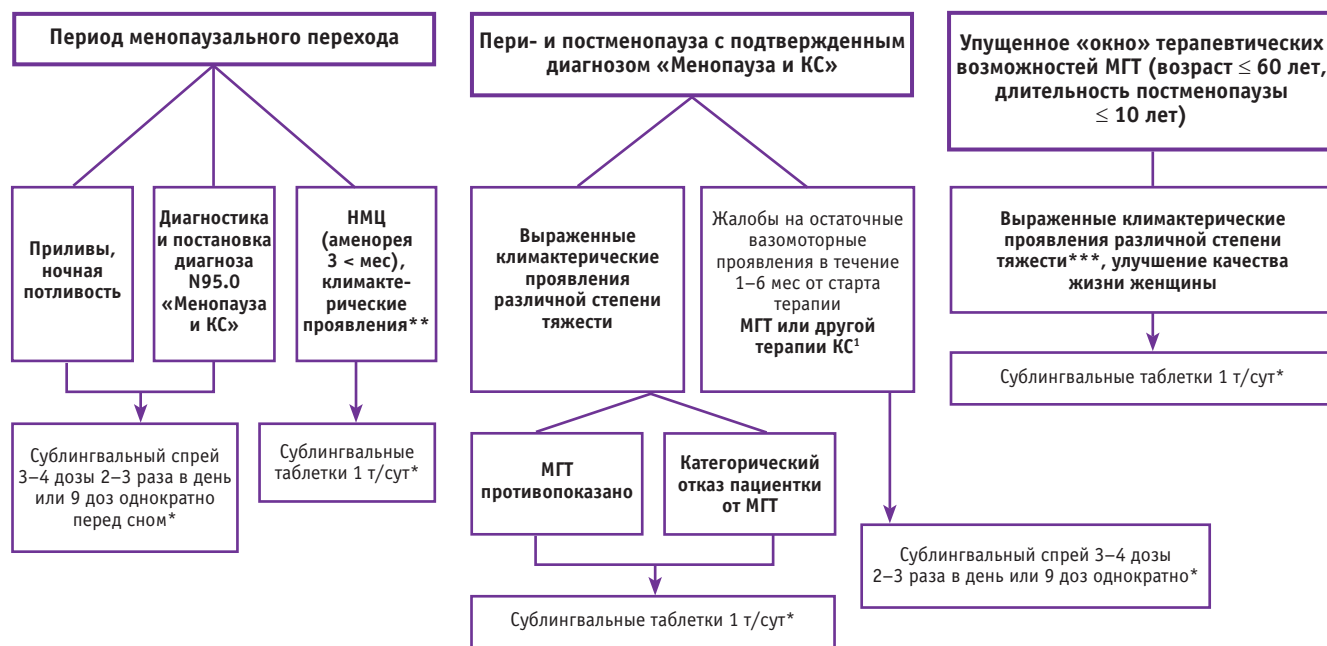
### Антипролиферативное (противоопухолевое) действие

Ресвератрол как *in vitro*, так и *in vivo* показал эффективность при лечении рака, в том числе рака молочной железы в постменопаузе, в качестве дополнительного средства, усиливающего действие традиционной химиотерапии и сенсибилизирующего устойчивые опухолевые клетки к цитотоксичным препаратам (доцетакселу, паклитакселу, цисплатину, доксорубину). Антипролиферативный эффект ресвератрола был установлен на клетках карциномы молочной железы человека и включал ингибирование клеточной пролиферации, снижение жизнеспособности клеток, инвазии и метастазирования. Ресвератрол подавлял рост как РЭ-позитивных, так и РЭ-негативных клеток, т.е. оказывал универсальный антипролиферативный эффект, активируя апоптоз и блокируя опосредованное 17β-эстрадиолом повреждение ДНК тканей молочной железы и эндометрия [20, 21].

Ресвератрол реализует противоопухолевые эффекты благодаря широкому спектру активности, включая антиоксидантные свойства и механизмы, регулирующие экспрессию проапоптотических белков, лежащих в основе развития опухоли. Антипролиферативная активность ресвератрола связана с активацией ряда внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих рост и деление клеток, а также апоптоз.

Рис. 1. Алгоритм выбора транс-ресвератрола в форме сублингвальных таблеток и сублингвального спрея для коррекции менопаузальных расстройств

Fig. 1. The algorithm for selection of Trans-Resveratrol sublingual tablets and sublingual spray for the correction of menopausal disorders



\*Суточная дозировка сублингвального транс-ресвератрола в форме спрея — не более 9 доз. Доза и длительность приёма могут быть скорректированы по согласованию с лечащим врачом.

\*\*Климактерические симптомы, включающие вазомоторные нарушения, психоэмоциональные расстройства, генитоурINARYный менопаузальный синдром и др. [1]

\*\*\*Например, остеопороз, сердечно-сосудистый риск, диабет, деменция, ожирение и др.



Наиболее изученными внутриклеточными сигнальными механизмами ресвератрола являются:

- индукция экспрессии опухолевого супрессора белка p53, регулирующего апоптоз и транскрипцию поврежденных ДНК;
- активация каспаз 7 и 9;
- торможение экспрессии или стимуляции расщепления белков, участвующих в канцерогенезе, таких как фосфолипидная скремблаза 1, каспаза-3, прокаспаза-8;
- подавление фосфорилирования протеиназы mTOR (target of rapamycin) и многих других сигнальных путей опухолевого роста;
- ингибирование сигнального пути синтазы жирных кислот (один из механизмов подавления пролиферации клеток рака молочной железы) [22–24].

В многочисленных исследованиях доказано влияние ресвератрола на некоторые биомаркеры рака. Так, ресвератрол подавляет плазменный инсулиноподобный фактор роста-1 и инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-3, которые являются белками сигнального пути инсулина, ответственными за онкогенез. Кроме того, ресвератрол снижает ДНК-связывающую активность ядерного фактора kB, способствующего транскрипции генов, индуцирующих не только пролиферацию опухолевых клеток, но и экспрессию воспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) -1, -6, -10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Введение ресвератрола связано со значительным повышением уровня иммуномодулирующих T-клеток и высоким антипролиферативным эффектом [25, 26].

Одним из механизмов противоопухолевой активности ресвератрола является активация аутофагии — протеолитического внутриклеточного процесса деградации в лизосомах продуктов клеточного метаболизма, агрегированных белков, поврежденных органелл (митохондрии, эндоплазматический ретикулум и др.). На раннем этапе онкогенеза аутофагия ингибирует рост опухоли. Однако нарушение механизмов аутофагии может привести к развитию различных заболеваний, таких как рак, нейродегенеративные расстройства, а также гибели клеток. Таким образом, ресвератрол, обладая модулирующими эффектами на процессы онкогенеза, может являться эффективной интервенционной стратегией противоопухолевой терапии с благоприятным профилем безопасности. Это позволяет рассмотреть опцию применения ресвератрола в качестве пищевой добавки женщинам высокой группы онкологического риска (например, с РМЖ в анамнезе) [26].

### Противовоспалительное действие

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования подтвердили мощный противовоспалительный эффект ресвератрола за счет значительного подавления провоспалительных реакций, маркеров воспаления и оксидантного стресса, в том числе циклооксигеназы-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, p47<sup>hox</sup>, JNK1 и др. [27, 28]. Ресвератрол способен также подавлять нейровоспаление, опосредованное микроглией, и защищать нейроны от воспалительного повреждения, в том числе этанол-индуцированного [29–32].

Хроническое воспаление является патофизиологическим триггером многих метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе и развитие резистентности к инсулину. Метаболические эффекты ресвератрола реализуются через сигнальный путь АМФ-активированной протеинкиназы сти-

муляцией липолиза, торможением биосинтеза холестерина и триглицеридов, активацией гликолиза в печени и мышцах, усилением выработки инсулина. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании А. Movahed и соавт. результатом введения 1 г ресвератрола в течение 45 дней пациентам с сахарным диабетом 2 типа явились ключевые антидиабетические эффекты в виде снижения уровня глюкозы в крови натощак, гемоглобина A1c, уровня инсулина и резистентности к инсулину, а также значительного повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [33]. Р. Brasnuó и соавт. доказали, что более низкие дозы ресвератрола (10 мг/сут), получаемые пациентами с сахарным диабетом в течение 4 нед, также снижают уровень гликемии и повышают чувствительность к инсулину. При этом повышение чувствительности к инсулину коррелировало со снижением маркера окислительного стресса орто-тирозина в моче и увеличением фосфорилирования протеинкиназы В, которая является ключевым сигнальным фактором инсулина [34]. Метаанализ К. Liu и соавт. показал, что ресвератрол более эффективен в борьбе с диабетом при введении в низких дозах [35].

Метаболические, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты ресвератрола составляют основу протективного влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость, связанную с гипертонией, гиперлипидемией, атеросклеротическим поражением сосудистой стенки и диабетом. Ресвератрол продемонстрировал терапевтический потенциал по снижению уровней сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе аполипопротеина В, холестерина, липопротеинов низкой плотности. Прием пищевых добавок ресвератрола и продуктов с высоким содержанием ресвератрола связан со снижением риска сердечно-сосудистых событий, улучшением липидного профиля крови и уровня гликемии натощак [36–39].

### Антиоксидантная активность

Окислительный стресс, вызванный накоплением активированных форм кислорода (АФК), лежит в основе многих возраст-ассоциированных заболеваний, включая сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, рак и диабет. АФК вызывают воспаление, нарушение регуляции митохондрий и гибель клеток. Ресвератрол проявляет сильную антиоксидантную активность, главным образом за счет контроля основных антиоксидантных ферментов и блокирования повреждения ДНК свободными радикалами. Антиоксидантные эффекты ресвератрола связаны с наличием в его структуре трех гидроксильных групп, которые действуют как «ловушки» свободных радикалов, а также подавлением синтеза оксида азота. В фибробластах, астроглиальных и многих типах клеток ресвератрол уменьшает фрагментацию митохондрий, поддерживает потенциал митохондриальной мембраны, а также предотвращает ослабление окислительного фосфорилирования и гиперпродукцию АФК [40, 41].

### Антивозрастные и дерматопротекторные эффекты

Продолжительность жизни организма в значительной степени определяется его способностью противостоять стрессовым воздействиям — как метаболическим, так и генотоксическим. Дефекты в механизмах противодействия метаболическим стрессам ведут к повреждению соматических клеток, а противодействия генотоксическим стрессам — к повреждениям генома и нарушению процессов обновления и пролиферации клеток. Регуляция клеточного апоптоза,

системного метаболизма и мощный антиоксидантный эффект являются основой антивозрастного и дерматопротективного действия ресвератрола, опосредованного активацией сигнальных внутриклеточных мишеней, в том числе сиртуинов и АМФ-активированной протеинкиназы [42].

Сиртуины — это НАД-зависимые деацетилазы, которые контролируют апоптоз, клеточное репрограммирование, репарацию ДНК. Сиртуины также вовлечены в регуляцию прогрессии рака, старения яичников, окислительно-восстановительного гомеостаза и углеводно-липидного метаболизма. У млекопитающих идентифицированы 7 членов семейства сиртуинов (SIRT1-7), которые контролируют функции многих органов, в частности яичников. Ресвератрол является наиболее мощным природным лигандом SIRT1. Активированный SIRT1 связывает различные молекулярные мишени, включая NF-κB, p53, белки семейства FOXO (forkhead box O) -1, -3, -4, фактор, индуцируемый гипоксией, 2α (HIF-2α) и др. Активируя эти молекулы, ресвератрол регулирует энергетический гомеостаз, сайленсинг генов, стабильность генома и жизнеспособность клеток. FOXO являются транскрипционными факторами, контролирующими экспрессию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию клеток на внешние стрессы. Регулируя экспрессию генов-мишеней, FOXO защищают организм от неблагоприятных внешних воздействий, активируют защитные механизмы и тем самым замедляют процессы старения. Существуют и другие механизмы антивозрастных эффектов ресвератрола [43, 44].

Ингибирование NF-κB под влиянием ресвератрола замедляет индуцированное повреждением ДНК старение и способствует повышению продолжительности жизни, что было показано в доклинических исследованиях на экспериментальных моделях на мышах. Полученные данные позволили предположить регулируемую роль этого транскрипционного фактора в процессах старения человека. Имеются данные и о тесной связи процессов старения с митохондриальной дисфункцией, обусловленной их морфологическими изменениями и мутациями в митохондриальной ДНК [45, 46].

Кожа является эндокринным органом, где клетки содержат биохимический аппарат, необходимый для выработки гормонов, влияющих на местную иммунную функцию. Существует несколько гормонов, вырабатываемых эндокринной системой, которые выделяют химические мессенджеры, связывающиеся со специфическими рецепторами в клетках/тканях для поддержания гомеостаза в организме, что влияет на здоровье кожи.

Наиболее распространенными дерматологическими регуляторными мессенджерами служат гормоны щитовидной железы, кортизол и эстрогены. Связываясь с рецепторами, тироксин модулирует пролиферацию клеток эпидермиса и их дифференцировку, заживление ран и увлажнение кожи, влияя на функцию дермальных фибробластов. Вызванный стрессом уровень кортизола может привести к тому, что сальные железы кожи будут вырабатывать больше кожного сала и вызывать вспышки акне, псориаза, экземы, кожной сыпи. Кроме того, высокий уровень кортизола может способствовать истончению чувствительной кожи и нарушению барьерной функции, замедлению заживления ран, появлению темных кругов вокруг глаз и увеличению тонких линий и морщин из-за распада коллагена и эластина [47, 48].

При гипоестрогении, связанной в том числе с периодом менопаузального перехода и постменопаузой, кожа демонстрирует повышенную сухость, морщины, нарушение заживления ран, разрушение коллагена и эластина матриксными металлопротеиназами, снижение гидратации и антиоксидантной способности. При этом агонизм и активация β-РЭ ресвератролом обеспечивает химиопротекторное действие и способствует репарации кожи [49].

Ресвератрол защищает эпителиальные клетки от окислительного повреждения, вызванного АФК, благодаря различным механизмам, в том числе:

- стимуляции ядерного фактора, связанного с эритроидом-2 — основным биофактором, который увеличивает выработку антиоксидантных и детоксицирующих ферментов;
- активации сиртуинов-1 и -2;
- стимуляции синтеза антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы;
- ингибирования матриксных металлопротеиназ, расщепляющих коллаген и эластин, и кальций-связывающих белков S100 A8 и A9, которые являются биомаркерами старения кожи, воспаления и фотостарения [50–54].

Проспективное клиническое исследование Н. Hausenblas и соавт. показало, что при ежедневном пероральном приеме в течение 6 мес 100 мг ресвератрола женщинами в возрасте 36–76 лет с видимыми признаками старения кожи наблюдаются значительное повышение тонуса, снижение выраженности морщин и осветление ультрафиолетовых пятен [55]. A.S. Vrinke и соавт. выявили, что применение 2% эмульсии транс-ресвератрола 2 раза в день в течение 8 нед у женщин в возрасте 30–35 лет привело к значительному улучшению количественных параметров эластичности кожи, барьерной функции и плотности без побочных эффектов [56].

Ресвератрол снижает синтез меланина, препятствует гиперпигментации и фотостарению кожи, вызывая в ряде случаев ее осветление, а также оказывает ингибирующий эффект на эластазу, гиалуронидазу и коллагеназу, активность которых повышается под влиянием ультрафиолетового излучения, воспаления и с возрастом. Кроме того, ресвератрол активирует антиоксидантные ферменты: каталазу, глутатионпероксидазу и супероксиддисмутазу. Благодаря своим антиоксидантным свойствам ресвератрол уменьшает содержание реактивных форм кислорода в кератиноцитах кожи под влиянием ультрафиолетового облучения и предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе, а также воспалительную реакцию [57, 58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современным альтернативным подходом к купированию менопаузальных расстройств и профилактики системных метаболических нарушений, в том числе остеопороза, сахарного диабета, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистой патологии является назначение фитоэстрогена транс-ресвератрола. Обладая высокой биодоступностью в транс-изомерной форме и высоким профилем безопасности, транс-ресвератрол в форме сублингвальных таблеток и сублингвального спрея является оптимальным негормональным средством коррекции менопаузальных симптомов, торможения некоторых процессов старения, а также имеет значимый потенциал предотвращения возраст-ассоциированных заболеваний.

**Конфликт интересов / Disclosure**

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The author declares no conflict of interests.

**Финансирование / Funding source**

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и написании статьи.  
The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Об авторе / About the author**

Козлов Павел Васильевич / Kozlov, P.V. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1665-1357. <https://orcid.org/0000-0002-9916-6128>. E-mail: drkp@mail.ru

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Адамян Л.В., Ашрафян Л.А., Андреева Е.Н. и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. 2021. 86 с. Adamyan L.V., Ashrafyan L.A., Andreeva E.N. et al. Menopause and female climacteric states. Clinical Guidelines. 86 p. (in Russian).
2. Koushki M., Amiri-Dashatan N., Ahmadi N. et al. Resveratrol: a miraculous natural compound for diseases treatment. Food Sci. Nutr. 2018;6(8):2473–2490. DOI: 10.1002/fsn3.855
3. Pezzuto J. Resveratrol: Twenty years of growth, development and controversy. Biomol. Ther. 2019;27:1–14. DOI: 10.4062/biomolther.2018.176
4. Sessa M., Balestrieri M.L., Ferrari G. et al. Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems. Food Chem. 2014;147:42–50. DOI: 10.1016/j.foodchem.2013.09.088
5. Chimento A., De Amicis F., Sirianni R. et al. Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. Int. J. Mol. Sci. 2019;20:1381. DOI: 10.3390/ijms20061381
6. Gambini J., Ingles M., Olaso G. et al. Properties of resveratrol: In vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015;2015:837042. DOI: 10.1155/2015/837042
7. Patel K.R., Scott E., Brown V.A. et al. Clinical trials of resveratrol. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2011;1215:161–169. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05853.x
8. Ruotolo R., Calani L., Fietta E. et al. Antiestrogenic activity of a human resveratrol metabolite. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2013;23(11):1086–1092. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.01.002
9. Филиппова О.В. Фитоэстрогены: перспективы применения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(22):30–36. Filippova O.V. Phytoestrogens: perspectives of administration. Effective Pharmacotherapy. 2020;16(22):30–36. (in Russian).
10. Bowers J.L., Tyulmenkov V.V., Jernigan S.C., Klinge C.M. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology. 2000;14(10):3657–3667. DOI: 10.1210/endo.141.10.7721
11. Leo L., Surico D., Deambrogio F. et al. Preliminary data on the effectiveness of resveratrol in a new formulation in treatment of hot flushes. Minerva Ginecol. 2015;67(5):475–83.
12. Wong R.H., Thuang Zaw J.J., Xian C.J., Howe P.R. Regular supplementation with resveratrol improves bone mineral density in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. J. Bone Miner. Res. 2020;35(11):2121–2131. DOI: 10.1002/jbmr.4115
13. Uberti F., Morsanuto V., Aprile S. et al. Biological effects of combined resveratrol and vitamin D3 on ovarian tissue. J. Ovarian Res. 2017;10(1):61. DOI: 10.1186/s13048-017-0357-9
14. Milia R. Improvement of climacteric symptoms with a novel sublingual product containing trans-resveratrol. Progr. Nutr. 2015;17(1):68–72.
15. 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. 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. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.132>
16. Kumar N., Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. Biotechnol. Rep. 2019;24:e00370. DOI: 10.1016/j.btre.2019.e00370
17. Desmawati D., Sulastris D. Phytoestrogens and their health effect. Open Access Maced. J. Med. Sci. 2019;7(3):495–499. DOI: 10.3889/oamjms.2019.044
18. Woodward K.A., Draijer R., Thijssen D.H., Low D.A. Polyphenols and microvascular function in humans: a systemic review. Curr. Pharm. Design. 2018;24:203–226. DOI: 10.2174/1381612823666171109103939
19. Zhou Y., Zheng J., Li Y. et al. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. Nutrients. 2016;8:515. DOI: 10.3390/nu8080515
20. Ferraz da Costa D.C., Pereira Rangel L., Quarti J. et al. Bioactive compounds and metabolites from grapes and red wine in breast cancer chemoprevention and therapy. Molecules 2020;25:3531. DOI: 10.3390/molecules25153531
21. Damianaki A., Bakogeorgou E., Kampa M. et al. Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. J. Cell Biochem. 2000;78:429–441. DOI: 10.1002/1097-4644(20000901)78:3<429::aid-jcb8>3.0.co;2-m
22. Carter L.G., D'Orazio J.A., Pearson K.J. Resveratrol and cancer: focus on in vivo evidence. Endocr. Relat. Cancer. 2014;21(3):R209–225. DOI: 10.1530/erc-13-0171
23. Venkatadri R., Muni T., Iyer A.K. et al. Role of apoptosis-related miRNAs in resveratrol-induced breast cancer cell death. Cell Death Dis. 2016;7:e2104. DOI: 10.1038/cddis.2016.6
24. Chin Y.T., Hsieh M.T., Yang S.H. et al. Anti-proliferative and gene expression actions of resveratrol in breast cancer cells in vitro. Oncotarget. 2014;5(24):12891–12907. DOI: 10.18632/oncotarget.2632
25. Lee-Chang C., Bodogai M., Martin-Montalvo A. et al. Inhibition of breast cancer metastasis by resveratrol-mediated inactivation of tumor-evoked regulatory B cells. J. Immunol. 2013;191(8):4141–4151. DOI: 10.4049/jimmunol.1300606
26. Jang J.Y., Im E., Kim N.D. Mechanism of resveratrol-induced programmed cell death and new drug discovery against cancer: a review. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:13689. DOI: 10.3390/ijms232213689
27. Ma C., Wang Y., Dong L. et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF-kappa B and JAK/STAT signaling pathways. Acta Biochim. Biophys. Sin. 2015;47:207–213. DOI: 10.1093/abbs/gmu135
28. Donnelly L.E., Newton R., Kennedy G.E. et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2004;287:L774–L783. DOI: 10.1152/ajplung.00110.2004
29. Singh A., Yau Y.F., Leung K.S. et al. Interaction of polyphenols as antioxidant and anti-inflammatory compounds in brain–liver–gut axis. Antioxidants. 2020;9(8):669. DOI: 10.3390/antiox9080669
30. Hou Y., Zhang Y., Mi Y. et al. A novel quinolyl-substituted analogue of resveratrol inhibits lps-induced inflammatory responses in microglial cells by blocking the NF-B/MAPK signaling pathways. Mol. Nutr. Food. Res. 2019;63(20):e1801380. DOI: 10.1002/mnfr.201801380
31. Hu W., Yang E., Ye J. et al. Resveratrol protects neuronal cells from isoflurane-induced inflammation and oxidative stress-associated death by attenuating apoptosis via Akt/p38 MAPK signaling. Exp. Ther. Med. 2018;15:1568–1573. DOI: 10.3892/etm.2017.5527



32. Qi B., Shi C., Meng J. et al. Resveratrol alleviates ethanol-induced neuroinflammation in vivo and in vitro: involvement of TLR2-MyD88-NF-kappa B pathway. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2018;103:56–64. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.07.007
33. Movahed A., Nabipour I., Lieben Louis X. et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2013;2013:851267. DOI: 10.1155/2013/851267
34. Brasnyó P., Molnár G.A., Mohás M. et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br. J. Nutr.* 2011;106(3):383–389. DOI: 10.1155/2013/851267
35. Liu K., Zhou R., Wang B., Mi M.T. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99(6):1510–1519. DOI: 10.3945/ajcn.113.082024
36. Zamora-Ros R., Urpi-Sarda M., Lamuela-Raventós R.M. et al. High urinary levels of resveratrol metabolites are associated with a reduction in the prevalence of cardiovascular risk factors in high-risk patients. *Pharmacol. Res.* 2012;65(6):615–620. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.03.009
37. Magrone T., Magrone M., Russo M.A., Jirillo E. Recent advances on the anti-inflammatory and antioxidant properties of red grape polyphenols: in vitro and in vivo studies. *Antioxidants (Basel).* 2019;9(1):35. DOI: 10.3390/antiox9010035
38. Xiao K., Ma X.H., Zhong Z. et al. Low-dose trans-resveratrol ameliorates diabetes-induced retinal ganglion cell degeneration via TyrRS/c-Jun pathway. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2023;64(7):2. DOI: 10.1167/iovs.64.7.2
39. Guo L., Zhang X., Lv N. et al. Therapeutic role and potential mechanism of resveratrol in atherosclerosis: TLR4/NF-κB/HIF-1α. *Mediators Inflamm.* 2023;2023:1097706. DOI: 10.1155/2023/1097706
40. Singh A., Yau Y.F., Leung K.S. et al. Interaction of polyphenols as antioxidant and anti-inflammatory compounds in brain–liver–gut axis. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(8):669. DOI: 10.3390/antiox9080669
41. Liu L.L., He J.H., Xie H.B. et al. Resveratrol induces antioxidant and heat shock protein mRNA expression in response to heat stress in black-boned chickens. *Poult. Sci.* 2014;93(1):54–62. DOI: 10.3382/ps.2013-03423
42. Lastra C.A., Villegas I. Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005;49(5):405–430. DOI: 10.1002/mnfr.200500022
43. Kohandel Z., Darrudi M., Naseri K. et al. The role of resveratrol in aging and senescence: a focus on molecular mechanisms. *Curr. Mol. Med.* 2023. DOI: 10.2174/1566524023666230602162949
44. Qu L., Yu Y., Qiu L. et al. Sirtuin 1 regulates matrix metalloproteinase-13 expression induced by Porphyromonas endodontalis lipopolysaccharide via targeting nuclear factor-κB in osteoblasts. *J. Oral Microbiol.* 2017;9(1):1317578. DOI: 10.1080/20002297.2017.1317578
45. Kala R., Shah H.N., Martin S.L., Tollefsbol T.O. Epigenetic-based combinatorial resveratrol and pterostilbene alters DNA damage response by affecting SIRT1 and DNMT enzyme expression, including SIRT1-dependent gamma-H2AX and telomerase regulation in triple-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2015;15:672. DOI: 10.1186/s12885-015-1693-z
46. Leite Santos C., K Vizuete A.F., Becker Weber F. et al. Age-dependent effects of resveratrol in hypothalamic astrocyte cultures. *Neuroreport.* 2023;34(8):419–425. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001906
47. Safer J.D. Thyroid hormone action on skin. *Dermato-Endocrinology.* 2011;3:211–215. DOI: 10.4161/derm.17027
48. Chen Y., Luga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin health. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2014;13:177–190. DOI: 10.2174/1871528113666140522104422
49. Lephart E.D., Naftolin F. Menopause and the skin: old favorites and new innovations in cosmeceuticals for estrogen-deficient skin. *Dermatol. Ther.* 2021;11:53–69. DOI: 10.1007/s13555-020-00468-7
50. Qasem R.J. The estrogenic activity of resveratrol: a comprehensive review of in vitro and in vivo evidence and the potential for endocrine disruption. *Crit. Rev. Toxicol.* 2020;5:439–462. DOI: 10.1080/10408444.2020.1762538
51. Lephart E.D. Equol's efficacy is greater than astaxanthin for antioxidants, extracellular matrix integrity & breakdown, growth factors and inflammatory biomarkers via human skin gene expression analysis. *J. Funct. Foods.* 2019;59:380–393.
52. Chedea V.S., Vicas S.I., Sticozzi C. et al. Resveratrol: from diet to topical usage. *Food Funct.* 2017;8:3879–3892. DOI: 10.1039/C7FO01086A
53. Ratz-Lyko A., Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J. Cosmet. Laser Ther.* 2019;21:84–90. DOI: 10.1080/14764172.2018.1469767
54. Gugleva V., Zasheva S., Hristova M., Andonova V. Topical use of resveratrol: Technological aspects. *Pharmacia.* 2020;67:89–94. DOI: 10.3897/pharmacia.67.e48472
55. Hausenblas H. Effects of resveratrol and collagen supplementation on facial aging. *Nat. Med. J.* 2014;5:1–8.
56. Brinke A.S., Janssens-Bocker C., Kerscher M. Skin anti-aging benefits of a 2% resveratrol emulsion. *J. Cosmet. Dermatol. Sci. Appl.* 2021;11:155–168.
57. Martinez J., Moreno J.J. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochem. Pharmacol.* 2000;59(7):865–870. DOI: 10.1016/s0006-2952(99)00380-9
58. Thaug Zaw J.J., Howe P.R., Wong R.H. Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: a 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin. Nutr.* 2021;40(3):820–829. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.025

Поступила / Received: 21.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 25.08.2023

# Менопаузальная гормональная терапия и течение COVID-19

М.В. Аверьянова ✉, О.В. Якушевская, С.В. Юренева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить симптомы и тяжесть течения коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, у пациенток в пери- и постменопаузе на фоне менопаузальной гормональной терапии (МГТ) различных форм (пероральной и трансдермальной) и при ее отсутствии.

**Дизайн:** ретроспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 93 пациентки в пери- и постменопаузе, перенесшие инфекцию, вызываемую вирусом SARS-CoV-2, в разных условиях: на фоне пероральной МГТ (первая группа, n = 22), трансдермальной МГТ (вторая группа, n = 22) с применением стандартных и низких доз препаратов в обеих группах и без МГТ (третья группа, или группа сравнения, n = 49). Проводился опрос пациенток о симптомах, длительности, тяжести течения и терапии COVID-19.

**Результаты.** Длительность заболевания COVID-19, а также частота различных симптомов болезни (кашель, боль в горле, тошнота, диарея, астения, боли в мышцах, головная боль и др.) у пациенток, не использовавших МГТ и применявших пероральную либо трансдермальную МГТ, статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

При объединении пациенток с пероральной и трансдермальной МГТ в одну группу и сравнении ее с группой без МГТ обнаружено, что тяжелое течение COVID-19 статистически значимо чаще ( $p = 0,03$ ) встречалось у женщин, не применявших МГТ.

**Заключение.** Поиск путей терапии острой коронавирусной инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, до сих пор актуален, на решение этой задачи направлены усилия научно-исследовательских лабораторий по всему миру.

В публикуемом исследовании женщины, применявшие МГТ, реже имели тяжелое течение коронавирусной инфекции, чем пациентки без МГТ. Требуется дополнительные исследования для поиска защитных механизмов половых стероидов в отношении коронавирусной инфекции, чтобы в дальнейшем медицинские работники были готовы локализовать данную инфекцию и справиться с ней как можно скорее.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, COVID-19, коронавирусная инфекция, иммунная система, эстрогены.

**Для цитирования:** Аверьянова М.В., Якушевская О.В., Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия и течение COVID-19. Доктор.Ру. 2023;22(5):69–74. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-69-74

## Menopausal Hormone Therapy and the Course of COVID-19

M.V. Averyanova ✉, O.V. Yakushevskaya, S.V. Yureneva

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Aim:** To assess the symptoms and severity of the coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus in peri- and postmenopausal patients on the background of various types of MHT (oral and transdermal) and in its absence.

**Design:** a retrospective, cohort study.

**Materials and methods.** The study included 93 postmenopausal patients who had an infection caused by the SARS-CoV-2 virus, against the background of oral MHT - group 1, transdermal MHT - group 2 at standard and low doses, without MHT - group 3 comparison. A survey of patients was conducted, including information about the symptoms, severity of the course and ongoing therapy for COVID-19.

**Results.** Duration of COVID-19 illness, as well as the frequency of various symptoms of the disease in patients (cough, rhinitis, sore throat, weakness, muscle pain, fever, diarrhea, nausea, headaches) not using MHT and using various forms of MHT (oral and transdermal) did not differ significantly. When patients using oral and transdermal MHT were combined into one group and compared with the group not taking MHT, it was found that severe COVID-19 was significantly more common in the group not taking MHT.

**Conclusions.** In our study, individuals who took MHT had a significantly significantly milder course of coronavirus infection compared to women who did not use MHT. More research is needed to find protective mechanisms of sex steroids against coronavirus infection in order to continue to be ready to localize and manage this infection as soon as possible.

**Keywords:** Menopausal hormone therapy, COVID-19, coronavirus infection, immune system, estrogens.

**For citation:** Averyanova M.V., Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal hormone therapy and the course of COVID-19. Doctor.Ru. 2023;22(5):69–74. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-69-74

## ВВЕДЕНИЕ

COVID-19 — это опасное для жизни инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, который впервые был обнаружен в китайском городе Ухань в ноябре 2019 года и после этого быстро распространился по всему миру. В марте 2020 года ВОЗ классифицировала COVID-19 как пандемическое заболевание [1].

Согласно данным ВОЗ, по состоянию на 24 мая 2023 года во всем мире было зарегистрировано 766 895 075 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, из них 6 935 889 летальных [2]. Описаны явные гендерные различия в исходах COVID-19. При одинаковом уровне заражения мужчин и женщин одного региона пациенты мужского пола сталкиваются с более высоким риском госпитализации

✉ Аверьянова Марина Владимировна / Averyanova, M.V. — E-mail: m\_averyanova@oparina4.ru



и смерти, чем больные женского пола [3]. У женщин, находящихся в пре- и постменопаузе, вероятность тяжелого течения COVID-19 и смерти от заболевания ниже, чем у мужчин того же возраста [4–6]. Мужской пол определен как фактор риска тяжелого течения COVID-19 [6–9]. Это позволяет предположить наличие определенных защитных механизмов женского организма, обусловленных благоприятным влиянием половых гормонов, в частности эстрогенов, на клиническое течение и исходы COVID-19<sup>1</sup>.

В исследовании R. Costeira и соавт. с участием 152 637 пациенток в возрасте 40–60 лет обнаружено, что женщины в постменопаузе имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19, чем женщины в пременопаузе [10]. В ряде работ, среди которых метаанализ, получены данные о том, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) снижает риск тяжелого течения COVID-19 и ассоциирована с более низкой вероятностью смерти от всех причин, связанных с COVID-19 (ОШ = 0,28; 95%-й ДИ: 0,18–0,44), у женщин в постменопаузе [4, 11–13].

Установлено, что эстрогены влияют на множество компонентов врожденного и адаптивного иммунного ответа [10]. Эстрогены могут оказывать противовоспалительное действие при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на различных стадиях: начиная от повышения противовирусной резистентности отдельных клеток и заканчивая подавлением продукции провоспалительных цитокинов [14].

С учетом весьма убедительной доказательной базы в отношении положительного влияния МГТ на клиническое течение COVID-19 представляется актуальным изучение воздействия различных видов МГТ на течение этого заболевания. В настоящее время в международных медицинских источниках нами не обнаружено исследований, в которых анализировалось бы влияние различных способов доставки МГТ у женщин в пери- и постменопаузе на течение инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

**Цель исследования:** оценить симптомы и тяжесть течения коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, у пациенток в пери- и постменопаузе на фоне менопаузальной гормональной терапии различных форм (пероральной и трансдермальной) и при ее отсутствии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное когортное исследование выполнялось в отделении гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с ноября 2021 по март 2023 года.

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 11 от 11 ноября 2021 года). Все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

**Критериями включения** были пери- и постменопауза (в том числе хирургическая менопауза в результате овариэктомии).

**Критериями исключения** являлись: ВИЧ-инфекция и другие врожденные и приобретенные иммунодефициты; наличие системных, онкологических, аутоиммунных заболеваний, а также заболеваний соединительной ткани в анамнезе.

В исследование были включены 93 пациентки в пери- и постменопаузе, которые перенесли инфекцию, вызываемую

вирусом SARS-CoV-2, в разных условиях: на фоне пероральной МГТ ( $n = 22$ , первая группа), трансдермальной МГТ ( $n = 22$ , вторая группа) с применением стандартных и низких доз препаратов в обеих группах и без МГТ ( $n = 49$ , третья группа, или группа сравнения). Проводился опрос пациенток, включавший вопросы о симптомах, длительности, тяжести течения и терапии COVID-19.

В соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» случаи заболевания считали подтвержденными при: положительном результате лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 (с применением методов амплификации нуклеиновых кислот) или на наличие антигена SARS-CoV-2 (с применением иммунохроматографического анализа) вне зависимости от клинических проявлений; положительном результате исследования на антитела IgA, IgM, IgG у пациенток с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19. Критериями легкого течения COVID-19 являлись температура не выше субфебрильной ( $< 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения. Среднетяжелое и тяжелое течение заболевания констатировали на основании медицинских документов, содержащих информацию о степени тяжести COVID-19 [15].

Все полученные сведения заносили в специально разработанную анкету с последующим оформлением базы данных в формате таблиц Microsoft Excel. Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 13.5.0.

Количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. По количественным параметрам с нормальным распределением данные в тексте и таблицах представлены в виде  $M (SD)$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение среднего значения. Для качественных показателей были рассчитаны частоты (%). С целью установления различий между группами для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA для нескольких групп, затем проводили попарное сравнение групп с помощью  $t$ -критерия Стьюдента для двух независимых выборок. С целью сравнения независимых выборок по дихотомическим показателям и установления статистически значимых различий между ними использовали метод хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, при попарном сравнении групп применяли точный критерий Фишера для небольших выборок.

Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05, с учетом поправки Бонферрони на непрерывность при сравнении трех групп он составил 0,017 (0,05/3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamnestические данные пациенток и сведения о препаратах, применявшихся в группах пероральной и трансдермальной МГТ, представлены в *таблицах 1, 2*.

Средний возраст пациенток в группах пероральной и трансдермальной МГТ статистически значимо не различался ( $p = 0,417$ ). Пациентки с пероральной МГТ были статистически значимо старше женщин, не применявших МГТ ( $p = 0,014$ ). Курящих женщин было значительно больше

<sup>1</sup> COVID-19 National Emergency Response Center; Epidemiology and Case Management Team; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: The First 7,755 Cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res. Perspect.* 2020; 11(2): 85–90. DOI: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05



в группе без МГТ, чем в группе, получавшей трансдермальную МГТ ( $p = 0,016$ ) (см. табл. 1).

Как показано в таблице 3, длительность заболевания COVID-19, а также частота различных симптомов болезни у па-

циенток, не применявших МГТ и использовавших пероральную или трансдермальную МГТ, статистически значимо не различались, за исключением частоты ринита. У женщин с трансдермальной МГТ в сравнении с женщинами, использовавшими

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-anamnesticкие данные пациенток исследуемых групп**  
**Clinical and anamnestic information of patients in study groups**

Показатели	Группа 1 (пероральная МГТ, n = 22)	Группа 2 (трансдермальная МГТ, n = 22)	Группа 3 (без МГТ, n = 49)	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-2</sub>
Возраст, лет, M (SD)	54,2 (3,7)	53,3 (3,66)	51,8 (3,72)	<b>0,014</b>	0,118	0,417
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M (SD)	23,8 (3,13)	23,8 (2,54)	23,8 (2,87)	0,963	0,971	0,992
Курение, n (%)	1 (4,5)	0	11 (22,4)	0,063	<b>0,016</b>	0,312

Примечание. В таблицах 1, 3 критический уровень значимости ( $p$ ) с поправкой Бонферрони:  $0,05/3 = 0,017$ .  
 Note. In Tables 1, 3, the significance level ( $p$ ) is given with Bonferroni adjustment:  $0.05/3 = 0.017$ .

Таблица 2 / Table 2

**Препараты, применявшиеся в группах менопаузальной гормональной терапии**  
**Medicinal products used in menopausal hormonal therapy groups**

Группы	Препараты
Группа 1 (пероральная МГТ, n = 22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>эстрадиол + дидрогестерон (n = 17);</li> <li>эстрадиол + дроспиренон (n = 4);</li> <li>тиболон (n = 1)</li> </ul>
Группа 2 (трансдермальная МГТ, n = 22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>эстрадиол + микронизированный прогестерон (n = 12);</li> <li>эстрадиол (n = 7);</li> <li>эстрадиол + дидрогестерон (n = 3)</li> </ul>

Таблица 3 / Table 3

**Характер течения и виды терапии COVID-19 у пациенток исследуемых групп**  
**COVID-19 course and therapies in patients in study groups**

Показатель	Группа 1 (пероральная МГТ, n = 22)	Группа 2 (трансдермальная МГТ, n = 22)	Группа 3 (без МГТ, n = 49)	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-2</sub>
Длительность заболевания COVID-19, дней, M (SD)	12,9 (5,6)	14,8 (9,8)	16,3 (12,0)	0,207	0,617	0,424
Температура, °C, M (SD)	38,2 (0,971)	37,9 (0,936)	38,3 (0,872)	0,869	0,323	0,242
Кашель, n (%)	12 (54,5)	7 (31,8)	31 (63,3)	0,696	0,452	0,452
Боль в горле, n (%)	12 (54,5)	7 (31,8)	24 (49,0)	0,095	0,228	0,867
Ринит, n (%)	7 (31,8)	9 (40,9)	20 (40,8)	0,166	0,806	<b>0,008</b>
Тошнота, n (%)	2 (9,1)	2 (9,1)	1 (2,0)	0,173	0,173	1,000
Диарея, n (%)	0	1 (4,5)	6 (12,2)	0,087	0,315	0,312
Астения, n (%)	18 (81,8)	18 (81,8)	39 (79,6)	0,828	0,828	1,000
Аносмия, n (%)	15 (68,2)	14 (63,6)	35 (71,4)	0,782	0,512	0,751
Пневмония, n (%)	4 (18,2)	3 (13,6)	15 (30,6)	0,274	0,129	0,681
Миалгия, n (%)	14 (63,6)	13 (59,1)	30 (61,2)	0,847	0,865	0,757
Головная боль, n (%)	12 (54,5)	12 (54,5)	32 (65,3)	0,388	0,388	1,000
Тяжелое течение COVID-19, n (%)	2 (9,1)	2 (9,1)	13 (26,5)	0,096	0,096	1,000
Терапия интерфероном, n (%)	2 (9,1)	2 (9,1)	5 (10,2)	0,885	0,885	1,000
Терапия антикоагулянтами, n (%)	3 (13,6)	6 (27,3)	11 (22,4)	0,389	0,660	0,263
Антибактериальная терапия, n (%)	7 (31,8)	7 (31,8)	25 (51,0)	0,133	0,133	1,000
Терапия глюкокортикоидами, n (%)	1 (4,5)	3 (13,6)	3 (6,1)	0,790	0,293	0,295

пероральную МГТ, ринит встречался чаще ( $p = 0,008$ ). Тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 26,5% пациенток, не использовавших МГТ, и с одинаковой частотой (9,1%) у женщин, применявших пероральную или трансдермальную МГТ.

При объединении пациенток с пероральной и трансдермальной МГТ в одну группу ( $n = 44$ ) и сравнении ее с группой без МГТ ( $n = 49$ ) обнаружено, что тяжелое течение COVID-19 статистически значимо чаще встречалось у женщин, не применявших МГТ ( $p = 0,030$ ) (рис.).

Вероятность тяжелого течения COVID-19 в группе пациенток, использовавших МГТ, была ниже, чем в группе без МГТ (ОШ = 0,27; 95%-й ДИ: 0,08–0,92).

## ОБСУЖДЕНИЕ

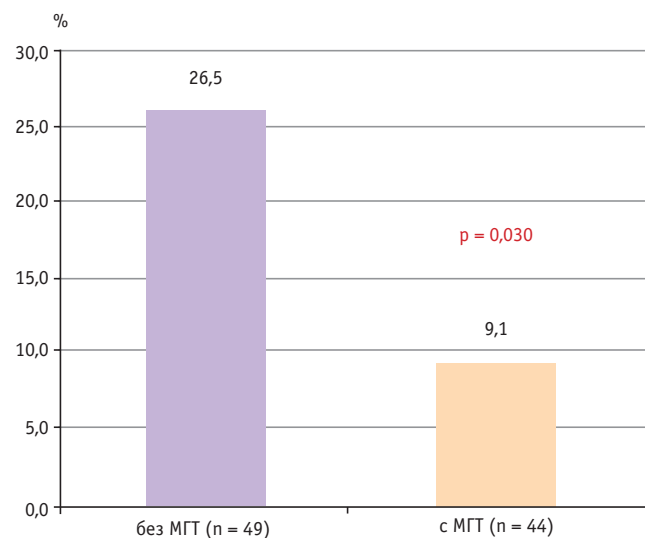
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (ранее — 2019-nCoV) в короткие сроки после ее появления в Ухане достигла масштабов пандемии [16]. Это привело к принятию широкого спектра мер во всем мире с объявлением чрезвычайной ситуации и ограничениями в повседневной жизни.

Рядом авторов была показана связь между приемом женщинами эстрадиола в составе МГТ и снижением риска смерти от COVID-19 [10, 12].

В настоящем исследовании тяжелое течение COVID-19 обнаружено практически у каждой четвертой пациентки в пери- и постменопаузе, не использовавшей МГТ (26,5%), а при применении МГТ значительно реже — у каждой 11-й пациентки ( $p = 0,030$ ). При этом частота тяжелого течения заболевания в группах с разным путем введения МГТ (пероральным или трансдермальным) не различалась и составила по 9,1% ( $p = 1,000$ ).

Крупномасштабные данные самонаблюдений, полученные из британского приложения для отслеживания симптомов COVID-19 (> 151 тыс. женщин в постменопаузе, применяющих МГТ), показали более низкую частоту тяжелого течения заболевания (госпитализаций и потребности в респираторной поддержке) у пациенток с МГТ по сравнению с больными без МГТ [17]. Аналогичные результаты приводятся в метаанализе Y. Liu и соавт. [4].

Рис. Частота тяжелого течения COVID-19 у пациенток, применявших и не применявших менопаузальную гормональную терапию, %  
Fig. Rate of severe COVID-19 in patients who used and did not use menopausal hormonal therapy, %



На основе базы данных Центра исследований и наблюдения Королевского колледжа врачей общей практики Оксфордского университета (1 863 478 женщин) показано, что использование МГТ связано со значительно более низкой вероятностью смерти от всех причин при COVID-19 (скорректированное ОШ = 0,22; 95%-й ДИ: 0,05–0,94;  $p = 0,041$ ) [10].

В рамках когортного исследования, включавшего 68 466 пациентов мужского и женского пола с COVID-19 из 17 стран, выявлено, что среди женщин старше 50 лет риск летального исхода у получающих терапию эстрадиолом более чем на 50% ниже, чем у тех, кто не принимает эстрадиол (ОШ = 0,33) [12]. На момент написания настоящей статьи мы не нашли исследований, где сравнивались бы различные способы доставки МГТ у женщин в пери- и постменопаузе на фоне инфекции SARS-CoV-2.

Сложная взаимосвязь между половыми гормонами и иммунной системой указывает на то, что, возможно, МГТ оказывает плейотропное воздействие на иммунную функцию у женщин в пери- и постменопаузе. Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что МГТ у женщин в перименопаузе благоприятно действует на состояние иммунной системы [14].

Большинство исследований, где оценивался эффект МГТ (монотерапии эстрогенами или комбинации с прогестинами), продемонстрировали подавление продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, мононуклеарными клетками периферической крови *ex vivo* или *in vivo* в сыворотке крови женщин, получавших МГТ [18–20].

В недавнем исследовании показано, что применение МГТ, включающей трансдермальный эстрадиол в сочетании с микронизированным прогестероном интравагинального применения, ассоциировано с изменением иммунных параметров крови: лимфоцитов (значимое увеличение количества Т-хелперов — главных регуляторов иммунной системы) и моноцитов. Причем у моноцитов разных субпопуляций меняется фенотип, что, вероятно, вносит свой вклад в иммунопотенцирующие свойства МГТ [21].

Во время пандемии COVID-19 были разработаны рекомендации по ведению женщин на фоне МГТ. Согласно документу Итальянского общества по контрацепции (2020 г.), МГТ и КОК не следует отменять у тех пациенток, которые переносят COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, однако при тяжелой форме заболевания в этих средствах нет необходимости, при значительном ухудшении может быть рассмотрено назначение антикоагулянтов [22]. В совместных рекомендациях Испанского общества по менопаузе, Испанского общества гинекологии и акушерства и Испанского общества по тромбозу и гемостазу установлено, что в случае легкого течения COVID-19 следует перейти на применение трансдермальных препаратов, при среднетяжелой форме требуется добавить к парентеральной терапии антикоагулянты, а при тяжелой — отменить МГТ и продолжить антикоагулянтную терапию [23].

Другие исследователи считают, что надо с осторожностью относиться к утверждениям о том, что половые стероидные гормоны определяют гендерные различия в тяжести течения и смертности от COVID-19; по их мнению, при угрожающем жизни течении заболевания врожденные генетические поломки в иммунной системе оказываются более критичными, чем циркулирующие стероидные гормоны. Сторонники такой точки зрения указывают на то, что использование половых стероидов для лечения больных COVID-19

не подтверждается биохимическими, физиологическими данными или клинически достоверными результатами [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании у лиц, применявших менопаузальную гормональную терапию (МГТ), статистически значимо реже наблюдалось тяжелое течение COVID-19 по сравнению с женщинами, не использовавшими МГТ.

Патогенетические особенности влияния коронавируса SARS-CoV-2 и специфическое воздействие МГТ на систему гемостаза требуют тщательной оценки рисков продолжения использования МГТ. Однако следует учесть, что эстрогены

являются «ключевым игроком» в формировании иммунологического ответа и оказывают многогранное протективное влияние на эндотелий сосудов. Корреляции между уровнями половых гормонов, тяжестью заболевания и смертностью показывают потенциал использования МГТ для модуляции иммунного ответа и повышения устойчивости к развитию неблагоприятных исходов заболевания.

Требуются дополнительные исследования для поиска защитных механизмов половых стероидов в отношении коронавирусной инфекции, чтобы в дальнейшем медицинские работники были готовы локализовать данную инфекцию и справиться с ней как можно скорее.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аверьянова М.В. — опрос пациенток, статистическая обработка полученных данных, написание текста; Якушевская О.В. — обзор публикаций по теме статьи; Юренева С.В. — разработка концепции и дизайна исследования, отбор пациенток, научное редактирование и утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Averyanova, M.V. — patient survey, statistical data processing, text of the article; Yakushevskaya, O.V. — review of publications on the topic of the article; Yureneva, S.V. — study concept and design, patient selection, scientific editing and approval of the manuscript for publication.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

## Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. This study was not supported by any external sources of funding.

## Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов.

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 11 от 11.11.2021).

The study was conducted with the informed consent of the patients.

The clinical study was approved by the Local Ethics Committee at the Federal State Budgetary Institution Academician V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol No. 11 dated 11 November 2021).

## Об авторах / About the authors

Аверьянова Марина Владимировна / Averyanova, M.V. — аспирант отделения гинекологической эндокринологии, врач — акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-2995-5228>. E-mail: [m\\_averyanova@oparina4.ru](mailto:m_averyanova@oparina4.ru)


Якушевская Оксана Владимировна / Yakushevskaya, O.V. — 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. eLIBRARY.RU SPIN: 4037-8249. <https://orcid.org/0002-7430-1207>. E-mail: [aluckyone777@gmail.com](mailto:aluckyone777@gmail.com)

Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: [syureneva@gmail.com](mailto:syureneva@gmail.com)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91(1): 157–60. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397
- Msemburi W., Karlinsky A., Knutson V., Aleshin-Guendel S. et al. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature.* 2023; 613(7942): 130–7. Epub. 2022 Dec. 14. DOI: 10.1038/s41586-022-05522-2
- Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology.* 2020; 161(9): bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127
- Liu Y., Li H., Peng Y., Gao L. et al. Impacts of pregnancy and menopause on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis of 4.6 million women. *QJM.* 2023; hcad106. DOI: 10.1093/qjmed/hcad106
- Sund M., Fonseca-Rodriguez O., Josefsson A., Welen K. et al. Association between pharmaceutical modulation of oestrogen in postmenopausal women in Sweden and death due to COVID-19: A cohort study. *BMJ Open.* 2022; 12(2): e053032. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053032
- Garg R., Agrawal P., Gautam A., Pursnani N. et al. COVID-19 Outcomes in Postmenopausal and Perimenopausal Females: Is Estrogen Hormone Attributing to Gender Differences? *J. Midlife Health.* 2020; 11(4): 250–6. Epub. 2021 Jan. 21. DOI: 10.4103/jmh.jmh\_287\_20
- Agrawal U., Bedston S., McCowan C., Oke J. et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet.* 2022; 400(10360): 1305–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01656-7
- Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J. et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Meta-Analysis J. Infect.* 2020; 81(2): e16–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021



9. Galbadage T., Peterson B.M., Wang J.S., Jayasekara A. *Molecular Mechanisms Lead to Sex-Specific COVID-19 Prognosis and Targeted Therapies*. *Front. Med. (Lausanne)*. 2020; 7: 589060. DOI: 10.3389/fmed.2020.589060
10. Costeira R., Lee K.A., Murray B., Christiansen C. et al. *Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study*. *PLoS One*. 2021; 16(9): e0257051. DOI: 10.1371/journal.pone.0257051
11. Yoshida Y., Chu S., Zu Y., Fox S. et al.; N3C consortium. *Effect of menopausal hormone therapy on COVID-19 severe outcomes in women — A population-based study of the US National COVID Cohort Collaborative (N3C) data*. *Maturitas*. 2023; 170: 39–41. Epub. 2022 Nov. 4. DOI: 10.1016/j.maturitas.2022.10.005
12. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M., Mura C. et al. *Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection*. *BMC Med*. 2020; 18(1): 369. DOI: 10.1186/s12916-020-01851-z
13. Sakulpaisal M., Sothornwit J., Somboonporn W. *The effects of exogenous estrogen in women with SAR-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis*. *Hum. Reprod*. 2023; 38(6): 1111–23. DOI: 10.1093/humrep/dead074
14. Averyanova M., Vishnyakova P., Yureneva S., Yakushevskaya O. et al. *Sex hormones and immune system: Menopausal hormone therapy in the context of COVID-19 pandemic*. *Front. Immunol*. 2022; 13: 928171. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928171
15. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации*. Москва; 2022. 248 с. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F. et al. *Prevention, diagnosis and management of the novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. (in Russian)*. URL: [static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf) (дата обращения — 14.07.2023).
16. Gallo Marin B., Aghagoli G., Lavine K., Yang L. et al. *Predictors of COVID-19 severity: A literature review*. *Rev. Med. Virol*. 2021; 31(1): 1–10. DOI: 10.1002/rmv.2146. Epub. 2020 Jul. 30.
17. Gargaglioni L.H., Marques D.A. *Let's talk about sex in the context of COVID-19*. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2020; 128(6): 1533–8. DOI: 10.1152/japplphysiol.00335.2020
18. Rachoń D., Myśliwska J., Suchecka-Rachoń K., Wieckiewicz J. et al. *Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women*. *J. Endocrinol*. 2002; 172(2): 387–95. DOI: 10.1677/joe.0.1720387
19. Abdi F., Mobedi H., Mosaffa N., Dolatian M. et al. *Effects of hormone replacement therapy on immunological factors in the postmenopausal period*. *Climacteric*. 2016; 19(3): 234–9. DOI: 10.3109/13697137.2016.1164136
20. Kumru S., Godekmerdan A., Yilmaz B. *Immune effects of surgical menopause and estrogen replacement therapy in peri-menopausal women*. *J. Reprod. Immunol*. 2004; 63(1): 31–8. DOI: 10.1016/j.jri.2004.02.001
21. Аверьянова М.В., Юренева С.В., Киселева В.В., Якушевская О.В. и др. *Менопаузальная гормональная терапия: влияние на параметры иммунной системы*. *Акушерство и гинекология*. 2023; 4: 68–77. Averyanova M.V., Yureneva S.V., Kiseleva V.V., Yakushevskaya O.V. et al. *Impact of menopausal hormone therapy on immune system parameters*. *Obstetrics and Gynecology*. 2023; 4: 68–77. (in Russian). DOI: 10.18565/aig.2023.59
22. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F., De Leo V. et al. *Contraception during Coronavirus-Covid 19 pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society of Contraception*. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2020; 25(3): 231–2. DOI: 10.1080/13625187.2020.1766016
23. Ramirez I., De la Viuda E., Baquedano L., Coronado P. 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
24. Traish A.M. *Sex steroids and COVID-19 mortality in women*. *Trends Endocrinol. Metab*. 2021; 32(8): 533–6. DOI: 10.1016/j.tem.2021.04.006 

Поступила / Received: 07.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 13.07.2023



# Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки

О.И. Артёмова

ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»; Россия, г. Пенза

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обзор литературных данных о патогенетических аспектах формирования плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и роль иммунологических механизмов в формировании данной группы заболеваний шейки матки.

**Основные положения.** Рак шейки матки (РШМ) является многоэтапным процессом, которому зачастую предшествуют интраэпителиальные поражения, ассоциированные с вирусом папилломы человека. Установление причинных и следственных взаимодействий между вирусом и малигнизацией, а также исследование данных эпидемиологии приводит к формированию моделей цервикального канцерогенеза: инфицирование, персистенция, продвижение к предраковой стадии и, наконец, РШМ. Несмотря на понятный и очевидный путь малигнизации, а также наличие в арсенале практикующего врача акушера-гинеколога общедоступных методов диагностики, оценка и прогнозирование дальнейшего развития цервикальных патологий у пациенток активного репродуктивного возраста остаются затруднительными. В целом РШМ можно считать удачной моделью для формирования понимания о стадийности процессов малигнизации, которые будут в первую очередь связаны с воздействием папилломавирусной инфекции и изменением иммунологических аспектов эндо- и экзоцервикса.

**Заключение.** Проведен анализ источников, опубликованных в системах Cochrane Librare, Google Scolare и PubMed. В последние годы оптимизировалось понимание взаимодействия опухоли, связанной с вирусом папилломы человека и с иммунной системой хозяина, поэтому разработка новых подходов, нацеленных на иммунные контрольные точки, вызвали интерес к использованию иммунотерапии при РШМ. РШМ излечим, если обнаружен на ранней стадии. Однако надежные диагностические и прогностические маркеры, относящиеся к физиологической и патологической регуляции РШМ, на данный момент недоступны. Поэтому подход к лечению РШМ остается неизменным в течение нескольких десятилетий, и в настоящее время требуются новые диагностические стратегии, обусловленные взаимодействием иммунной системы и вирусом.

**Ключевые слова:** генотипирование, апоптоз, цервикальная неоплазия, полимеразная реакция, интерлейкин-18, фактор некроза опухоли альфа, вирусная нагрузка.

**Для цитирования:** Артёмова О.И. Факторы формирования неопластических процессов в шейке матки. Доктор.Ру. 2023;22(5):75–80. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-75-80

## Factors in the Formation of Neoplastic Processes in the Cervix

O.I. Artemova

Penza State University; 40 Krasnaya Str., Penza, Russian Federation 440026

## ABSTRACT

**Aim:** Review the literature data on the pathogenetic aspects of the formation of squamous intraepithelial lesions and the role of immunological mechanisms in the formation of this group of cervical diseases.

**Key Points.** Cervical cancer (CC) is a multi-stage process that is often preceded by human papillomavirus (HPV)-associated intraepithelial lesions. The establishment of causal interactions between the virus and malignancy, as well as the study of epidemiological data, leads to the formation of models of cervical carcinogenesis: infection, persistence, progression to the precancerous stage, and finally, cervical cancer. Despite the clear and obvious path of malignancy, as well as the availability of generally available diagnostic methods in the arsenal of a practicing obstetrician-gynecologist, the assessment and prediction of the further development of cervical pathologies in patients of active reproductive age remains difficult. In general, cervical cancer can be considered an excellent model for understanding the staging of malignancy processes, which will be primarily associated with the impact of human papillomavirus infection and changes in the immunological aspects of endo- and exo-cervix.

**Conclusion.** An analysis of sources published in the Cochrane Librare, Google Scolare and PubMed systems was carried out. In recent years, the understanding of human papillomavirus-associated tumor interaction with the host immune system has improved, so the development of new approaches targeting immune checkpoints has sparked interest in the use of immunotherapy in cervical cancer. CC is curable if detected at an early stage. However, reliable diagnostic and prognostic markers related to the physiological and pathological regulation of cervical cancer are currently not available. Therefore, the approach to the treatment of cervical cancer has remained unchanged for several decades, and new diagnostic strategies are currently required, due to the interaction of the immune system and the virus.

**Keywords:** genotyping, apoptosis, cervical neoplasia, polymerase reaction, interleukin-18, tumor necrosis factor alpha, viral load.

**For citation:** Artemova O.I. Factors in the formation of neoplastic processes in the cervix. Doctor.Ru. 2023;22(5):75–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-75-80

## ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) является несомненным лидером среди злокачественных новообразований. За последние 5 лет РШМ стремительно молодеет, поражая не только

пациенток репродуктивного возраста, но и ту часть женского населения, которые еще не успели познать радость материнства, несмотря на свой подходящий возраст [1–4]. Однако развитие РШМ — это не моментальный процесс, ему

✉ Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — E-mail: artyomovaolg@gmail.com



в 98% случаях предшествуют изменения на шейке матки, связанные с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [5–8]. Установление причинно-следственной связи между ВПЧ и РШМ, а также привлечение данных эпидемиологии привело к возникновению новой модели цервикального канцерогенеза: инфицирование, персистирующая инфекция, продвижение к предраковой стадии и, наконец, РШМ [9–12]. Несмотря на понятный и очевидный путь малигнизации, а также наличие в арсенале практикующего врача акушера-гинеколога общедоступных методов диагностики, оценка и прогнозирование дальнейшего развития цервикальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia — CIN) у пациенток активного репродуктивного возраста остается затруднительной [13–16]. В целом, РШМ можно считать прекрасной моделью для формирования понимания о стадийности процессов малигнизации, которые будут в первую очередь связаны с воздействием ВПЧ на эндо- и экзоцервикс [17–19].

**Цель:** обзор данных литературы о патогенетических аспектах формирования плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и роль апоптотических иммунологических механизмов в формировании данной группы заболеваний шейки матки.

В ходе формирования статьи проведен анализ источников, опубликованных в системах Cochrane Librere, Google Scolare и PubMed.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Роль иммунной системы в патогенезе вирусных инфекций доказывается многочисленными исследованиями. При этом значение имеют как общий, так и локальный иммунитет. У женщин с системными иммунными нарушениями отмечается более высокая частота встречаемости ВПЧ-инфекции, а скорость канцерогенеза шейки матки в 10 раз выше по сравнению с показателями общей популяции [1].

Все типы ВПЧ имеют схожую генетическую структуру, и их ДНК содержит две группы генов: ранние — early (E1-7), кодирующие функциональные белки, и поздние — late (L1-2), кодирующие структурные белки оболочки вириона [2].

ВПЧ может существовать в двух стадиях: репродуктивной, которая характеризуется тем, что ДНК ВПЧ находится в клетке в эписомальном (внехромосомном) состоянии, при этом происходит продукция вирусных частиц и сборка вирионов, и непродуктивной, отличающейся тем, что ДНК вируса встраивается в геном эпителиальных клеток, что является первым шагом к их опухолевой трансформации.

В репродуктивной стадии репликация и экспрессия вирусных генов осуществляется внутри клетки, что строго контролируется онкогенами E1 и E2 и синтезируемыми ими белками. В процессе дифференцировки инфицированной клетки образуется малое количество копий, отсутствует виремия, что приводит к незначительному иммунному ответу со стороны макроорганизма. Ввиду отсутствия мутаций в геноме клетки клеточный цикл не останавливается, и инфицированная клетка после окончательной дифференцировки погибает и выводится естественным путем [3, 4]. На настоящий момент регуляторный белок E4 можно считать маркером репродуктивной стадии ВПЧ, поскольку его экспрессия достоверно снижается по мере прогрессирования CIN, а при РШМ E4 не определяется. Вероятно, функция указанного онкопротеина связана с разрушением кератиновых волокон мембраны клетки верхних слоев эпителия и остановкой клеточного цикла в фазе G2, что приводит к высвобождению дочерних вирионов с повторным заражением ВПЧ [5, 6].

Причина перехода репродуктивной стадии в непродуктивную не установлена. Под действием неизвестного триггера происходит разрушение E2, что сопровождается сверхэкспрессией онкогенов, отвечающих за встраивание ДНК ВПЧ в геном клетки [7, 8]. Вирусные белки, индуцируемые генами E6 и E7, являются основными факторами пролиферации, ингибирования апоптоза и развития хронической иммуносупрессии, необходимой для поддержания персистенции вируса и прогрессирования CIN [9, 10]. Ген E6 приводит к истощению клеток Лангерганса [11] и подавляет транскрипционный (регуляторный) фактор 3, что приводит к дефициту экспрессии рецепторов интерферона-γ (IFN-γ) на поверхности клетки [1]. Белок E7 блокирует противовирусный иммунитет по двум путям: во-первых, за счет ингибирования Toll-подобного рецептора, что приводит к нарушению синтеза IFN-γ, интерлейкина (IL) -8, IL-1β [1]; во-вторых, посредством разрушения белка p48 и подавления функциональной активности IFN-γ [12–14]. Подавление синтеза IFN-γ в свою очередь снижает экспрессию HLA-I и эффективность CTL, что способствует ангиогенезу и продукции фактора некроза опухоли-α (TNF-α), замыкая порочный круг [15–17].

Дисбаланс биологически активных молекул поддерживается нарушением последовательной активации и функциональной дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Кроме подавления дифференцировки моноцитов в дендритные антигенпрезентирующие клетки, нарушается синтез цитокинов, ответственных за поляризацию наивных CD4+ клеток в фенотип Т-хелперов (Th) 1 типа, что приводит к преобладанию фенотипа Th 2 типа и, как следствие, синтезу противовоспалительных цитокинов [18, 19]. Уточним, что при ранних поражениях шейки матки преобладает Th2-иммунный ответ с синтезом IL-6 и IL-10, при поражениях высокой степени выраженности повышается уровень как Th1-, так и Th2-клеток [20].

Наиболее изученным цитокином, участвующим в поддержании персистенции ВПЧ, является IL-17. Уровень IL-17 в биоптатах значительно увеличивался при неоплазиях, ассоциированных с ВПЧ высокого онкогенного риска, при этом концентрация цитокина повышалась соответственно прогрессии CIN. Биологическое значение IL-17 заключается в индукции миграции нейтрофилов в очаг воспаления, активации нейронных сигналов и стимулировании выработки IgM через NF-κB и Blimp-1 опосредованный ответ [21, 22]. IL-17 также активирует передачу сигналов PI3K/Akt, что сопровождается фосфорилированием субстратов, приводящих к прогрессированию клеточного цикла и ингибированию апоптоза [23].

Функции IL-13 окончательно не установлены. Известно, что IL-13 синтезируется Th и CTL и, возможно, принимает участие в дифференцировке наивных Th в Th2 и подавлении синтеза INF-γ. Уровень сывороточного IL-13 у пациенток с ВПЧ-инфекцией был выше, чем у лиц из группы контроля, причем у пациенток с персистирующей инфекцией концентрация IL-13 была в 2 раза больше, чем у женщин с латентной формой ВПЧ [24].

Роль TNF-α в развитии CIN неоднозначна. С одной стороны, TNF-α способствует адгезии гранулоцитов к эндотелию и их миграции в очаг воспаления, усиливает фагоцитоз и продукцию нейтрофилами супероксидных анион-радикалов, повышает экспрессию рецепторов к компонентам системы комплемента. С другой стороны, в условиях инфицирования ВПЧ 16 и 18 типов TNF-α стимулирует пролиферацию пораженных клеток [25]. Столь же неопределенные результаты представлены в современных исследованиях.

Часть исследований демонстрирует повышение концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и цервико-вагинальной жидкости у женщин с неопластическим процессом и РШМ [26–28]. В то же время имеются данные о снижении уровня указанного цитокина у женщин, страдающих ВПЧ-инфекцией [29, 30], и у женщин, подвергшихся процедуре петлевой электрохирургической эксцизии [31].

IL-18 является мощным воспалительным агентом, обладающим иммунорегуляторными свойствами. IL-1 $\beta$  и IL-18 повышают активность NK-клеток, Th1-клеток и, в совокупности с IL-12, стабилизируют синтез IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Однако влияние онкопротеина E6 на IL-18 ведет к деструкции последнего и, помимо этого, E6 и E7 конкурентно связываются с  $\alpha$ -цепью рецептора IL-18 и блокируют активацию NK-клеток [32]. Помимо этого, белки E6 и E7 ингибируют экспрессию гена, кодирующего IL-18 [29, 32]. Белок E5, в свою очередь, связываясь с IL-18, подавляет выработку IFN- $\gamma$  [25]. Имеются данные о том, что по мере прогрессирования патологического процесса уровень сывороточного IL-18 уменьшается [33].

Секрецию цитокинов могут осуществлять мезенхимальные стволовые клетки (MSC), которые, как предполагается, управляют воспалительными процессами, локализованными в том числе в тканях шейки матки. По данным ряда авторов, MSC молодых пациенток ( $28 \pm 2$  года), страдающих ВПЧ-инфекцией, секретируют большее количество цитокинов в острый период воспаления, чем MSC женщин старшей возрастной категории ( $45 \pm 2$  года), что может объяснить наличие большего числа регрессий CIN в молодом возрасте [34]. Цитокины, секретируемые MSC молодых пациенток, принадлежат к Th1–Th17 путям, которые указывают на то, что присутствие ВПЧ-инфекции в ткани шейки матки усиливает механизм иммунного надзора макроорганизма.

Отметим, что развивающееся воспаление и его характер могут отражаться на цитологической картине CIN. В исследованиях у пациенток с тяжелым воспалительным процессом наблюдалось увеличение частоты цитологических аномалий в 12,6 раза и значительное повышение риска развития CIN высокой степени (в 756,5 раза) по сравнению с контрольной группой [29]. Кроме того, проводились исследования по влиянию микробиоты влагалища на уровень цитокинов и хемокинов у пациентов после операции по поводу CIN и у пациентов, находящихся на динамическом наблюдении по поводу указанной патологии. Выявлено снижение количества протеобактерий, *Atopobium vaginae* и *Methylobacteriaceae* после хирургического вмешательства, тогда как количество *Ureaplasma* и *Tenericutes* после операции увеличилось. Уровни провоспалительных цитокинов, включая IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , были значительно повышены в присутствии анаэробной микробиоты и обратно коррелировали с *Lactobacillus*. Уровни TNF- $\alpha$ , IL-10 обратно коррелировали с *L. crispatus*. Уровни IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , макрофагального воспалительного белка-1 $\alpha$  и зотаксина были значительно ниже после операции, при этом снижение уровня зотаксина соотносилось с уменьшением ВПЧ-нагрузки [26].

В качестве маркера CIN может использоваться также фактор транскрипции SOX2/SRY — box 2 (sex determining region Y — box 2), который участвует в развитии и дифференцировке клеток и тканей. Доказано, что SOX2 участвует в онкогенезе и некоторых предраковых поражениях, ответственен за химиорезистентность опухолей и поддержание фенотипа, подобного стволовым клеткам.

В работах 2010 г. сообщалось, что экспрессия SOX2 при CIN высокой степени и плоскоклеточном РШМ выше, чем в нор-

мальном цервикальном эпителии. В нормальной шейке матки SOX2 экспрессируется только в базальном и парабазальном слоях плоского эпителия. В свою очередь, ВПЧ поражает базальные клетки плоского эпителия, резервные клетки в зоне трансформации и кубовидные плоскоклетчатые соединительные клетки в эндоцервиксе, после чего в указанных клеточных структурах возникает экспрессия SOX2. В исследовании биопсийного материала, полученного при петлевой эксцизии, в диспластическом эпителии различали 3 паттерна окрашивания SOX2. При CIN слабой степени тяжести (CIN1) экспрессия SOX2 была обнаружена в базальных/парабазальных слоях клеток и достигала промежуточных слоев клеток. При CIN средней (CIN2) и тяжелой степени тяжести (CIN3) экспрессия SOX2 достигала поверхностных слоев, и интенсивность экспрессии увеличивалась по сравнению с CIN легкой степени тяжести. У некоторых пациентов с CIN2 и у большинства пациентов с CIN3 был распознан паттерн распределения SOX2 со слабой ядерной экспрессией SOX2 или ее отсутствием в базальном/парабазальном слое, а промежуточный и поверхностный слои клеток демонстрировали переменную экспрессию SOX2. Ни в одном из поражений цервикальной зоны низкой степени этот паттерн экспрессии не был распознан [20]. Таким образом, распределение SOX2 в ткани шейки матки позволяет оценить тяжесть CIN в биопсийном материале.

Предполагается, что влияние ВПЧ на плоскоклеточные интраэпителиальные преобразования сопряжено с возможным воздействием на апоптотические процессы в клетках [35, 36]. Сам по себе процесс апоптоза является программной клеточной гибелью, т.е. способностью организма поддерживать нормальный гомеостаз в тканях, тем самым отвечая за адекватную дифференцировку клеток [36, 37].

Апоптоз широко известен как запрограммированная гибель клеток, не вызывающая воспалительных реакций. Процесс апоптоза был в центре внимания множества исследований, в результате которых было накоплено множество знаний, которые привели не только к лучшему пониманию фундаментального процесса, но и к эффективным методам лечения заболеваний, сопряженным с изменениями запрограммированной гибели клетки [38]. Апоптоз также способен опосредованно воздействовать на иммунный ответ как локально, так и системно [36, 38]. Важнейшую роль в процессах апоптоза играют белки с внутриклеточным функционалом и ферменты, которые участвуют в активации кластеров дифференцировки [39]. Основными апоптотическими ферментами являются цистеиновые протеинкиназы каспазы [40, 41], которые играют ведущую роль в апоптотических реакциях. Каспазные ферменты определены как основные эффекторы и медиаторы апоптотических взаимодействий [38, 39], колебания которых уже установлены для некоторых тканевых опухолей, а также в периферической крови [41].

На сегодняшний день, наряду с регуляторными факторами, достаточно хорошо определены классические внутренние и внешние сигнальные пути апоптоза. Лекарства и терапевтические меры, разработанные на основе современных представлений об апоптозе, используются уже достаточно давно [36]. Низкомолекулярные индукторы апоптоза клинически использовались для элиминации патологических клеток и, следовательно, для лечения заболеваний, в том числе рака. Биопрепараты с улучшенной апоптотической эффективностью и селективностью, такие как рекомбинантные белки и антитела, активно исследуются, и некоторые из них были одобрены FDA. Апоптоз также продуцирует



мембранно-связанные везикулы, полученные в результате разборки апоптотических клеток, теперь известные как апоптотические тельца. Эти маленькие запечатанные мешочки, содержащие информацию, а также вещества из умирающих клеток, ранее считались мешками для мусора, пока не была обнаружена их способность доставлять полезные материалы в здоровые клетки-реципиенты (например, аутоантигены).

Ход апоптоза упорядоченно регулируется серией сигнальных каскадов при определенных обстоятельствах. Каспазно-каскадная система играет жизненно важную роль в индукции, трансдукции и усилении внутриклеточных апоптотических сигналов. Каспазы, тесно связанные с апоптозом, являются аспартатспецифичными цистеиновыми протеазами и членами семейства IL-1бета-превращающих ферментов. Активация и функция каспаз, участвующих в деликатной системе каспаза-каскад, регулируются различными типами молекул, такими как белок — ингибитор апоптоза, белки семейства Bcl-2, кальпаин и  $Ca^{2+}$ . На основе последних исследований рассмотрены члены семейства каспаз, каспазно-каскадная система и молекулы, регулирующие каспазы, участвующие в апоптозе [29, 31, 37–39]. Считается, что активация апоптотического пути наиболее часто будет происходить через домен CD95 путем последовательного запуска лигандов Fas и TNFRSF6, которые входят в семейство TNF [41]. Параллельно с этим инактивируется комплекс белка-адаптера FADD, что в свою очередь приводит к нарушению сигнального комплекса смерти [33, 41], который находится в тесном взаимодействии с прокаспазами (предшественниками каспаз). После данного этапа наступает разрушение белков клетки, которые являются основными для адекватного функционирования клеточных систем, что приводит к активации внутреннего или внешнего апоптотического пути [33, 38, 39] и позволяет достичь запрограммированной клеточной гибели. Для нарушения последнего этапа и изменений апоптоза в пораженных ВПЧ клетках онкогены вируса оказывают влияние на оба сигнальных пути. Определено, что в ВПЧ-положительных тканях будет нарушаться экспрессивная способность мембраны рецептора смерти из-за инактивации адаптерного белка [36, 39].

Апоптоз может быть запущен сигналами изнутри клетки, такими как генотоксический стресс, или внешними сигналами, такими как связывание лигандов с рецепторами гибели на клеточной поверхности. Нарушение регуляции механизма апоптоза является отличительной чертой рака. Изменение апоптоза ответственно не только за развитие и прогрессирование опухоли, но и за резистентность опухоли к терапии. Большинство противоопухолевых препаратов, применяемых в настоящее время в клинической медицине, используют интактные апоптотические сигнальные пути, чтобы вызвать гибель раковых клеток. Таким образом, дефекты в путях смерти могут привести к лекарственной устойчивости, что ограничивает эффективность терапии. Следовательно, лучшее понимание сигнальных путей апоптотической гибели клеток может повысить эффективность терапии рака и обойти резистентность [37, 40].

Гипоксия является основным признаком микроокружения опухоли, который строго связан с быстрым прогрессированием рака и индукцией метастазирования. Гипоксия ингибирует образование дисульфидных связей и нарушает укладку белков в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР). Стресс в ЭПР вызывает активацию путей реакции несвернутого белка посредством индукции протеинкиназы РНК-подобной киназы ЭПР. В результате уровень фосфорилированного эукариоти-

ческого фактора инициации 2 альфа ( $eIF2\alpha$ ) заметно повышается, что приводит к продвижению проадаптивного сигнального пути за счет ингибирования глобального синтеза белка и селективной трансляции активирующего фактора транскрипции 4 (ATF4). Наоборот, в условиях длительного стресса ЭПР проадаптивный ответ терпит неудачу и наступает апоптотическая гибель клеток. Интересно, что подобно активности митохондрий, ЭПР может также напрямую активировать апоптотический путь через опосредованную ЭПР стрессом утечку кальция в цитоплазму, что приводит к активации эффекторов смерти. Апоптотическая гибель клеток также является результатом опосредованной ATF4-CHOP индукции нескольких проапоптотических генов и подавления синтеза антиапоптотических белков Bcl-2. Продвижение молекулярного понимания перехода опухолевых клеток от адаптации к апоптозу при стрессе ЭПР, вызванном гипоксией, может дать ответы на вопрос о том, как преодолеть ограничения современных противоопухолевых методов лечения. Нацеливание на компоненты путей реакции несвернутого белка может обеспечить более эффективную элиминацию опухолевых клеток и, как следствие, способствовать разработке более перспективных противоопухолевых терапевтических средств [38, 40].

В некоторых исследованиях были показаны результаты, что уровень положительной экспрессии каспазы-3 и p53 при РШМ был значительно выше, чем в группе ЦИН и группе цервицита ( $p < 0,05$ ) [39]. Положительный коэффициент каспазы-3 значительно отличался от гистологической оценки ( $p < 0,05$ ), а положительная экспрессия p53 коррелировала с гистологическим типом и градацией ( $p < 0,05$ ). Таким образом, было определено, что каспаза-3 и p53 могут играть важную роль в возникновении и развитии карциномы шейки матки. Было высказано предположение о том, что высокая экспрессия p53 и низкая экспрессия каспазы-3 тесно связаны с РШМ. Их можно использовать в качестве маркеров злокачественности и инвазивности РШМ [30, 32, 38].

Конечно, апоптотический процесс и его дисфункции при различных заболеваниях человека, включая РШМ, стали предметом обширных научных исследований. Как упоминалось ранее, каспазы считаются ключевыми факторами в осуществлении апоптоза, хотя многие аспекты их роли требуют выяснения. Обнаружено, что нарушение экспрессии или функции инициатора каспазы-8 и каспазы-9 может способствовать образованию/прогрессированию рака, а их инактивация — резистентности к современным подходам к лечению [34–36]. В данном исследовании в качестве экспериментального материала использованы образцы ткани шейки матки человека (нормальные и патологические), в которых колориметрически измерена активность ферментов — каспаз. В результате было установлено, что активность каспазы-9 продемонстрировала наибольшее увеличение по сравнению с контролем в образцах плоскоклеточного CIN1 ( $p < 0,01$ ). Активность уменьшилась в плоскоклеточном CIN3 и даже больше — в образцах рака, но осталась выше, чем в контроле. Таким образом, наблюдаемые изменения в активности каспазы-9 можно объяснить их участием в усилиях ткани шейки матки сопротивляться прогрессированию злокачественного новообразования [39–41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди распространенных предотвратимых раковых заболеваний у женщин самая высокая заболеваемость — у РШМ. Он излечим, если обнаружен на ранней стадии. Однако надежные диагностические и прогностические маркеры,

относящиеся к физиологической и патологической регуляции РШМ, на данный момент недоступны. Поэтому и подход к лечению РШМ остается неизменным в течение нескольких десятилетий, и в настоящее время требуются новые терапевтические стратегии для улучшения результатов, поскольку прогноз неблагоприятный. В последние годы улучшилось понимание взаимодействия опухоли, связанной с ВПЧ и с иммунной системой хозяина, поэтому разработка новых подходов, нацеленных на иммунные контрольные точки, вызвала интерес к использованию иммунотерапии при РШМ.

ВПЧ является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем. Однако лишь небольшой процент ВПЧ-инфекций высокого риска прогрессирует до предраковых поражений шейки матки и до РШМ. В этом обзоре описана роль апоптотических иммунологических процессов на клетки цервикального эпителия. Наше исследование демонстрирует, что особенности цервикальных апоптотических и иммунологических процессов напрямую связаны с влиянием ВПЧ на плоскоклеточные CIN, а также на возможность их прогрессии до РШМ.

**Конфликт интересов / Disclosure**

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов. The author declares no conflict of interests.

**Финансирование / Funding source**

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и публикации статьи. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Об авторе / About the author**

Артёмова Ольга Игоревна / Artemova, O.I. — к. м. н., доцент кафедры, Медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». 440026, Россия, г. Пенза, ул. Красная, д. 40. eLIBRARY.RU SPIN: 3247-8930. <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>. E-mail: artyomovaolg@gmail.com

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Gizinger O.A., Radzinskiy V.E. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений. *Доктор.Ру*. 2021;20(6):80–86. Gizinger O.A., Radzinskiy V.E. Human papillomavirus: pathogenesis and correction of immune disturbances. *Doctor.ru*. 2021;20(6):80–86. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86
- Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Маслова Т.М. Инновационный подход к терапии пациенток с вирусом папилломы человека высокого риска, применяющих аллокин-альфа. *Медицинский совет*. 2021;(13):199–205. Anokhova L.I., Belokrinskaya T.Y., Belozertseva E.P., Maslova T.M. An innovative approach to the treatment of high-risk HPV patients using allokin-alpha. *Medical Council*. 2021;(13):199–205. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-13-199-205
- Kang S.D., Chatterjee S., Alam S. et al. Effect of productive human papillomavirus 16 infection on global gene expression in cervical epithelium. *J. Virol*. 2018;92(20):e01261–18. DOI: 10.1128/JVI.01261-18
- Жукова А.Б. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(6):86–97. Zhukova A.B. Squamous intraepithelial lesions of the cervix: a modern view of etiology, pathogenesis, and diagnosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(6):86–97. (in Russian). DOI: 10.17816/JOWD68687-98
- van Zummeren M., Kremer W.W., Leeman A. et al. HPV E4 expression and DNA hypermethylation of CADM1, MAL, and miR124-2 genes in cervical cancer and precursor lesions. *Modern Pathol*. 2018;31(12):1842–1850. DOI: 10.1038/s41379-018-0101-z
- Przybylski M., Pruski D., Millert-Kalińska S. et al. Expression of E4 protein and HPV Major Capsid Protein (L1) as a novel combination in squamous intraepithelial lesions. *Biomedicines*. 2023;11(1):225. DOI: 10.3390/biomedicines11010225
- Косенко И.А., Костевич Г.В., Артемьева Т.П. и др. К вопросу о патогенезе, диагностике и лечении вирус-ассоциированной патологии шейки матки. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017;1:7–18. Kosenko I.A., Kostevich G.V., Artemeva T.P. et al. The question about pathogenesis, diagnosis and treatment, of a virus-associated cervical pathology. *International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2017;1:7–18. (in Russian).
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Эффективность и безопасность люгозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):132–154. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. et al. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):132–154. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154
- Mantoani P.T., Siqueira D.R., Jammal M.P. et al. Immune response in cervical intraepithelial neoplasms. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2021;42(5):973–981. DOI: 10.31083/j.ejgo4205146
- Lugovic-Mihic L., Cvitanovic H., Djakovic I. et al. The influence of psychological stress on HPV infection manifestations and carcinogenesis. *Cell Physiol. Biochem*. 2021;55(S2):71–88. DOI: 10.33594/000000395
- Chaberek K., Mrowiec M., Kaczmarek M. et al. The creation of the suppressive cancer microenvironment in patients with HPV-positive cervical cancer. *Diagnostics*. 2022;12(8):1906. DOI: 10.3390/diagnostics12081906
- Bonin-Jacob C.M., Almeida-Lugo L.Z., Puga M.A.M. et al. IL-6 and IL-10 in the serum and exfoliated cervical cells of patients infected with high-risk human papillomavirus. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248639. DOI: 10.1371/journal.pone.0248639
- Zeng H., Liu M., Xiao L. et al. Effectiveness and immune responses of focused ultrasound ablation for cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Hyperthermia*. 2022;39(1):539–546. DOI: 10.1080/02656736.2022.2052365
- Bonin C.M., Padovani C.T., Ferreira A.M. et al. Predominant overexpression of CD25/FOXP3, IFN-γ, and suppressive cytokines in high-grade lesion samples infected with human papillomavirus. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2017;53:53–60. DOI: 10.5935/1676-2444.20170004
- Куценко И.И., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. и др. Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения: возможности цитокиноterapiи. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022;4:30–35. Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Kravtsova E.I. et al. Low-grade squamous cell intraepithelial lesion: possibilities of cytokine therapy. *Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections*. 2022;4:30–35. (in Russian). DOI: 10.46393/27826392\_2022\_4\_30
- Alves J.J.P., De Medeiros Fernandes T.A.A., De Araújo J.M.G. et al. Th17 response in patients with cervical cancer. *Oncol. Lett*. 2018;16(5):6215–6227. DOI: 10.3892/ol.2018.9481
- Song D., Li H., Li H., Dai J. Effect of human papillomavirus infection on the immune system and its role in the course of cervical cancer (Review). *Oncol. Lett*. 2015;10(2):600–606. DOI: 10.3892/ol.2015.3295

18. 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
19. Pagni R.L., Souza P.D.C., Pegoraro R. et al. Interleukin-6 and indoleamine-2,3-dioxygenase as potential adjuvant targets for Papillomavirus-related tumors immunotherapy. *Front. Immunol.* 2022;13:1005937. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1005937
20. Сафарова И.А., Казиев А.Ю. Роль про- и противовоспалительных цитокинов, а также эндогенных антимикробных пептидов в патогенезе заболеваний шейки матки. *Медицинские новости.* 2018;(5):27–29. Safarova I.A., Gaziev A.Y. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines as well as endogenous antimicrobial peptides in the pathogenesis of cervical disease. *Meditsinskie novosti.* 2018;(5):27–29. (in Russian).
21. Long T., Long L., Chen Y. et al. Severe cervical inflammation and high-grade squamous intraepithelial lesions: a cross-sectional study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021;303(2):547–556. DOI: 10.1007/s00404-020-05804-y
22. Mashi J.M., Ummelen M., Broers J.L.V. et al. SOX2 expression in the pathogenesis of premalignant lesions of the uterine cervix: its histo-topographical distribution distinguishes between low- and high-grade CIN. *Histochem. Cell Biol.* 2022;158:545–559. DOI: 10.1007/s00418-022-02145-6
23. Yellon S.M. Immunobiology of cervix ripening. *Front. Immunol.* 2020;10:3156. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03156
24. Jin B.Y., Campbell T.E., Draper L.M. et al. Engineered T cells targeting E7 mediate regression of human papillomavirus cancers in a murine model. *JCI Insight.* 2018;3(8):e99488. DOI: 10.1172/jci.insight.99488
25. Maver P.J., Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(5):579–583. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.09.006
26. Lee S.B., Lee S., Park J.Y. et al. Induction of p53-dependent apoptosis by prostaglandin A2. *Biomolecules.* 2020;10(3):492. DOI: 10.3390/biom10030492
27. Jee B., Yadav R., Pankaj S., Shahi S.K. Immunology of HPV-mediated cervical cancer: current understanding. *Int. Rev. Immunol.* 2021;40(5):359–378. DOI: 10.1080/08830185.2020.1811859
28. Ketelut-Carneiro N., Fitzgerald K.A. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis — oh my! The many ways a cell can die. *J. Mol. Biol.* 2022;434(4):167378. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167378
29. Kashyap D., Garg V.K., Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: role in cancer development and prognosis. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2021;125:73–120. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2021.01.003
30. Yu G., Luo H., Zhang N. et al. Loss of p53 sensitizes cells to palmitic acid-induced apoptosis by reactive oxygen species accumulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(24):6268. DOI: 10.3390/ijms20246268
31. Pruski P., Correia G.D.S., Lewis H.V. et al. Direct on-swab metabolic profiling of vaginal microbiome host interactions during pregnancy and preterm birth. *Nat. Commun.* 2021;12(1):5967. DOI: 10.1038/s41467-021-26215-w
32. Fujiwara H., Suzuki M., Morisawa H. et al. The impact of triage for atypical squamous cells of undetermined significance with human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Japan. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019;20(1):81–85. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.1.81
33. Wang Z., Chen X., Liu N. et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis. *Mol. Ther.* 2021;29(1):263–274. DOI: 10.1016/j.yth.2020.09.024
34. Sugiura R., Satoh R., Takasaki T. ERK: a double-edged sword in cancer. ERK-dependent apoptosis as a potential therapeutic strategy for cancer. *Cells.* 2021;10(10):2509. DOI: 10.3390/cells10102509
35. Lee S.B., Lee S., Park J.Y. et al. Induction of p53-dependent apoptosis by prostaglandin A2. *Biomolecules.* 2020;10(3):492. DOI: 10.3390/biom10030492
36. Usyk M., Zolnik C.P., Castle P.E. et al. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020;16(3):e1008376. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008376
37. Villanova L., Carecchia S., De Maria R., Fiori M.E. Micro-economics of apoptosis in cancer: ncRNAs modulation of BCL-2 family members. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(5):962. DOI: 10.3390/ijms19040958
38. Виноградова О.П., Артемова О.И., Андреева Н.А., Епифанова О.В. Изменение факторов иммунного ответа при терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(6):71–77. Vinogradova O.P., Artemova O.I., Andreeva N.A., Epifanova O.V. Changes in immune response factors in therapy of cervical intraepithelial neoplasia. *Siberian Medical Review.* 2022;(6):71–77. DOI: 10.20333/25000136-2022-6-71-77
39. Wright T., Schiffman M., Solomon D. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet. Gynecol.* 2016;103(2):304–309. DOI: 10.1097/01.AOG.0000109426.82624.f8
40. Артёмова О.И., Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. *Доктор.Ру.* 2022;21(1):54–58. Vinogradova O.P., Andreeva N.A., Artemova O.I., Epifanova O.V. Cervical stage II intraepithelial neoplasia: antivirals efficacy. *Doctor.Ru.* 2022;21(1):54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
41. Uijterwaal M., Kocken M., Berkhof J. Posttreatment assessment of women at risk of developing high-grade cervical disease: proposal for new guidelines based on data from the Netherlands. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2019;18(4):338–343. DOI: 10.1097/LGT.000000000000001 D

Поступила / Received: 24.04.2023

Принята к публикации / Accepted: 09.08.2023



# Цитоморфологическая диагностика инфекционных заболеваний женской половой сферы с позиции персонализированной медицины

С.О. Дубровина<sup>1</sup>, О.В. Воронова<sup>1,2</sup> ✉, М.А. Акименко<sup>1,2</sup>, Д.Ю. Богунова<sup>1</sup>, Э.И. Логинова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, г. Ростов-на-Дону

<sup>3</sup> ГБУ РО «Центральная городская больница» в г. Батайске; Россия, г. Батайск

## РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день течение урогенитальных инфекций отличается бессимптомными или стертыми формами, но при этом инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), не становятся менее опасными и могут вызывать тяжелые осложнения: бесплодие, внематочная беременность, хронические болезни, внутриутробное поражение плода, врожденная патология и болезни у новорожденных. Принимая во внимание чрезвычайную актуальность проблемы своевременной диагностики и адекватной коррекции патологии эндоцервикса, отсутствие четких цитоморфологических параллелей с клиническими данными, весьма значимый практический и научный интерес представляет сопоставление результатов цитоморфологического исследования с данными диагностики при помощи полимеразной цепной реакции. Это позволит расширить возможности трактовки цитологического метода как первичного исследования для дальнейшей диагностики и лечения.

**Цель исследования:** провести анализ результатов цитоморфологических исследований урогенитального тракта женщин с ИППП различной этиологии и оценить их значимость для персонального подхода в лечении.

**Дизайн:** Проспективное когортное исследование.

**Материалы и методы.** Для комплексного цитоморфологического исследования проанализированы данные по 335 пациенткам женского пола (средний возраст  $31,6 \pm 8,2$  года) с неосложненной урогенитальной хламидийной ( $n = 18$ ), папилломавирусной ( $n = 97$ ), герпетической ( $n = 26$ ), микотической ( $n = 41$ ) инфекциями, трихомониазом ( $n = 12$ ) и смешанными формами инфекционного поражения ( $n = 141$ ).

**Результаты.** При наличии в анамнезе ИППП возникает необходимость выявления сопутствующих генитальных инфекций и дисбиоза влагалища. Трудно бывает определить, какой возбудитель вызвал «запуск» воспалительных реакций, а какой присоединился вторично и усугубил течение заболевания. Возможно сочетание кандидоза и хламидийной инфекции, кандидоза и вирусных поражений, хламидийной инфекции и вирусных поражений, в связи с этим для диагностики ИППП, помимо молекулярно-генетической и серологической диагностики, необходимо использование цитоморфологических методов.

**Заключение.** Современные цитоморфологические методы диагностики инфекций женской половой сферы позволяют достаточно быстро и достоверно определить тип возбудителя и характер процесса, что поможет клиницистам правильно подобрать соответствующую терапию, предотвратить переход заболевания в хроническую стадию, избежать осложнений и развития неопластических процессов.

**Ключевые слова:** цитоморфологическая диагностика, инфекции, передаваемые половым путем, традиционная цитология, жидкостная цитология, персонализированная медицина.

**Для цитирования:** Дубровина С.О., Воронова О.В., Акименко М.А., Богунова Д.Ю., Логинова Э.И. Цитоморфологическая диагностика инфекционных заболеваний женской половой сферы с позиции персонализированной медицины. Доктор.Ру. 2023;22(5):81–88. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-81-88

## Cytomorphological Diagnostics of Infectious Diseases of the Female Genital Sphere from the Perspective of Personalized Medicine

S.O. Dubrovina<sup>1</sup>, O.V. Voronova<sup>1,2</sup> ✉, M.A. Akimenko<sup>1,2</sup>, D.Yu. Bogunova<sup>1</sup>, E.I. Loginova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University; 29 Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

<sup>2</sup> RZhD-Meditsina Clinical Hospital; 92a Varfolomeeva St., Rostov-on-Don, Russian Federation 344011

<sup>3</sup> Bataysk Central City Hospital; 136 Kuybysheva St., Bataysk, Russian Federation 346880

## ABSTRACT

To date, the course of urogenital infections is characterized by asymptomatic or erased forms, but sexually transmitted infections (STIs) do not become less dangerous and can cause severe complications such as infertility, ectopic pregnancy, chronic diseases, intrauterine fetal damage, congenital pathology and diseases in newborn children. Taking into account the extreme urgency of the problem of timely diagnosis and adequate correction of endocervix pathology, the lack of clear cytomorphological parallels with clinical data, a very significant practical and scientific interest is the comparison of the results of cytomorphological research with diagnostic data using polymerase chain reaction. This will expand the possibilities of interpreting the cytological method as a primary study for further diagnosis and treatment.

**Aim:** to analyze the results of cytomorphological studies of the urogenital tract of women with sexually transmitted infections of various etiologies and to assess their significance for a personal approach to treatment.

✉ Воронова Ольга Владимировна / Voronova, O.V. — E-mail: 9043401873@mail.ru





**Design:** Prospective cohort study.

**Materials and methods.** For a comprehensive cytomorphological study, data on 335 female patients (mean age  $31.6 \pm 8.2$  years) with uncomplicated urogenital chlamydia ( $n = 18$ ), papillomavirus ( $n = 97$ ), herpetic ( $n = 26$ ), mycotic ( $n = 41$ ) infections, trichomoniasis ( $n = 12$ ) and mixed forms were analyzed infectious lesion ( $n = 141$ ).

**Results.** If there is a history of STIs, it becomes necessary to identify concomitant genital infections and vaginal dysbiosis. It is difficult to determine which pathogen caused the "launch" of inflammatory reactions, and which one joined a second time and aggravated the course of the disease. A combination of candidiasis and chlamydial infection, candidiasis and viral lesions, chlamydial infection and viral lesions is possible, therefore, in addition to molecular genetic and serological diagnostics, cytomorphological methods are necessary for the diagnosis of STIs.

**Conclusion.** The modern cytomorphological methods used for the diagnosis of infections of the female genital sphere allow us to quickly and reliably determine the type of pathogen and the nature of the process, which could help clinicians to choose the appropriate therapy correctly, to prevent the transition of the disease to the chronic stage, to avoid complications and the development of neoplastic processes.

**Keywords:** cytomorphological diagnostics, sexually transmitted infections, traditional cytology, liquid cytology, personalized medicine.

**For citation:** Dubrovina S.O., Voronova O.V., Akimenko M.A., Bogunova D.Yu., Loginova E.I. Cytomorphological diagnostics of infectious diseases of the female genital sphere from the perspective of personalized medicine. Doctor.Ru. 2023;22(5):81–88. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-81-88

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире более 340 млн мужчин и женщин в возрасте 15–49 лет впервые инфицируются распространенными бактериальными и протозойными инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП): сифилисом, гонореей, хламидийной инфекцией и трихомониазом [1]. ИППП представляют в современном обществе значимую не только медико-социальную, но и психологическую проблему [2, 3]. На сегодняшний день течение урогенитальных инфекций отличается бессимптомными или стертыми формами, но при этом ИППП не становятся менее опасными и могут вызывать тяжелые осложнения, такие как бесплодие, внематочная беременность, хронические болезни, внутриутробное поражение плода, врожденная патология и болезни у новорожденных детей [4].

Течение инфекционных заболеваний женской половой сферы (ЖПС), вызванных этими возбудителями, наличие атипичных или бессимптомно протекающих форм, стертость клинических проявлений, рецидивирующий характер заболевания приводят к длительному хроническому течению и дальнейшему их распространению. Развитие заболевания зависит не только от патогенности и вирулентности инфекционного агента, но и от состояния иммунитета человека [5]. В частности, при урогенитальной микст-инфекции регистрируются выраженные нарушения иммунорегуляции, связанные с угнетением уровня Т-звена и интерферонного статуса пациента [6].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) человека — одна из самых распространенных инфекций в современном мире [7]. Течение ПВИ зависит от состояния иммунной системы и может быть транзитным, латентным или персистирующим, а клиническая картина обусловлена типом вируса и состоянием иммунитета. Значение ПВИ очень важно в развитии предопухольных и опухолевых процессов ЖПС, в первую очередь рака шейки матки [8]. Цитологические и морфологические исследования данной патологии являются неотъемлемым звеном в персонализированной диагностике [9, 10].

Герпес-вирусные инфекции — группа инфекционных заболеваний, вызываемых представителями семейства герпес-вирусов (*Herpesviridae*). Основной возбудитель генитального герпеса — вирус простого герпеса (ВПГ) 2 типа — обладает тропизмом к эпителиальным клеткам и поражает слизистые оболочки области половых органов [11]. Этот тип заболевания характеризуется наиболее выраженными клиническими проявлениями. У женщин чаще всего поражаются вход во влагалище, устье мочеиспускательного канала или половые губы, у 70% женщин диагностируют цервицит. Выделяют первичный генитальный герпес и рецидивирующий генитальный герпес. Наибольшая распространенность ВПГ наблюдается

у женщин репродуктивного возраста, что стало серьезной проблемой здравоохранения в связи с потенциальной опасностью передачи вируса от матери к плоду или новорожденному [3–5]. Наряду с типичной клинической картиной заболевания для диагностики герпетической инфекции, помимо молекулярно-генетической и серологической диагностики, необходимы цитоморфологические методы [9, 10, 12].

Урогенитальная хламидийная инфекция — высококонтагиозное инфекционное заболевание, поражающее преимущественно мочеполовую систему, вызываемое определенными серотипами *Chlamydia trachomatis*, ведущее к развитию воспалительных изменений органов мочеполовой системы [13]. Хламидии — это грамотрицательные (иногда грамвариабельные) кокковидные бактерии. Хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами, обладающими тропизмом к клеткам цилиндрического, а возможно, и переходного эпителия. У 40% женщин нелеченая хламидийная инфекция приводит к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, а у каждой четвертой из них — к бесплодию [14]. Самая частая клиническая форма — хламидийный цервицит, протекающий у большинства женщин (до 80%) бессимптомно и лишь у 20% пациенток регистрируются клинические проявления [13, 14]. Следует отметить, что симптомы урогенитальной хламидийной инфекции не являются специфичными, что говорит о необходимости проведения дифференциальной диагностики с кандидозом, бактериальным вагинозом и уреоплазменной инфекцией [15]. Цитологические и морфологические исследования в диагностике этой инфекции являются вторичными, однако не могут быть не отмечены цитоморфологом при исследовании материала пациентки [11, 16].

В России доля урогенитального трихомониаза составляет более 40% зарегистрированных случаев ИППП. Возбудителем урогенитального трихомониаза является *Trichomonas vaginalis* — подвижный одноклеточный организм, приспособившийся в процессе эволюции к жизни в органах мочеполовой системы человека. У женщин трихомонады поражают большие вестибулярные железы, преддверие влагалища и само влагалище, могут обнаруживаться в полости матки, маточных трубах. Возможно трихомонадоносительство, поскольку 10–50% трихомонадных инфекций протекают бессимптомно. Хронический мочеполовой трихомониаз представляет собой смешанный протозойно-бактериальный процесс, поскольку трихомонада является резервуаром для хламидий, уреоплазм, гонококков, стафилококков и другой флоры. Только у 10,5% больных трихомониаз протекает как моноинфекция, в 89,5% случаев выявляют смешанные трихомонадные инфекции в различных комбинациях [1–3].

По данным различных авторов, от 15–20 до 40–45% инфекционных поражений ЖПС обусловлены грибковой инфекцией [1]. Поражение чаще всего вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*, которые являются гормонозависимым возбудителем и часто обнаруживаются при снижении уровня эстрогенов и высоком уровне прогестеронов. Характерным свойством этого вида возбудителя является также кислотоустойчивость, поэтому различные формы вегетации гриба часто обнаруживаются на фоне обилия лактобацилл. Кроме того, в цитологических мазках и морфологическом материале нередко встречаются другие виды грибов (*C. glabrata*, мукоры, аспергиллы) [1, 17–19].

Принимая во внимание чрезвычайную актуальность проблемы своевременной диагностики и адекватной коррекции патологии эндоцервикса, отсутствие четких цитоморфологических параллелей с клиническими данными, весьма значимый практический и научный интерес представляет сопоставление результатов цитоморфологического исследования с данными диагностики при помощи полимеразной цепной реакции. Это позволит расширить возможности трактовки цитологического метода как первичного исследования для дальнейшей диагностики и лечения.

**Цель** исследования — провести анализ результатов цитоморфологических исследований урогенитального тракта женщин с ИППП разной этиологии и оценить их значимость для персонализированного подхода в лечении.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина» г. Ростов-на-Дону. Комплексное цитоморфологическое исследование, включавшее данные по 335 пациентам женского пола (средний возраст  $31,6 \pm 8,2$  года) с неосложненной урогенитальной хламидийной ( $n = 18$ ), герпетической ( $n = 26$ ), микотической ( $n = 41$ ) инфекциями, ПВИ ( $n = 97$ ), трихомонозом ( $n = 12$ ) и смешанными формами инфекционного поражения ( $n = 141$ ), проходивших обследование и дальнейшее лечение в ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина» г. Ростова-на-Дону.

Для цитологических исследований пробоподготовка и окрашивание образцов биологического материала осуществлялись с использованием традиционного метода подготовки мазков и автоматизированной системы BD PrepStain и CeLLPrep. Для морфологических исследований была использована автоматизированная система гистологического анализа с использованием аппаратно-программного модуля Leica Application Suite (LAS) на базе микроскопа Leica DM4000B с цифровой камерой Leica DFC490, предназначенная для измерения параметров тканевых и клеточных структур в автоматическом режиме.

Проанализированы материалы традиционной (окраска по Романовскому–Гимзе), жидкостной цитологии (окраска по Папаниколау) и биопсий (классическая гистология с дополнительными гистохимическими окрасками). По данным историй болезни и амбулаторных карт все пациентки имели адекватный протокол кольпоскопии.

Молекулярно-генетическая диагностика инфекционных заболеваний ЖПС выполнена на детектирующем амплификаторе ДТ-96 «ДНК-технологии» методом полимеразной цепной реакции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин поражения, вызванные ПВИ, локализовались на шейке матки, вульве, в промежности, перианальной области, стенках влагалища. Субклинические формы ПВИ характеризо-

вались наличием единичных групп койлоцитов на фоне изменений многослойного плоского и метаплазированного эпителия, включая дискератоз, паракератоз, базальноклеточную гиперплазию, цервицит. Основной цитологический признак ПВИ — наличие в мазке клеток с койлоцитозом и дискератозом (рис. 1, 2). Обнаружение в мазке клеток с явлениями дискариоза (рис. 3) расценивали как неоплазию (CIN/SIL).

Рис. 1. Традиционная цитология: койлоциты и метаплазированный эпителий на фоне воспалительного инфильтрата;  $\times 100$ . Здесь и далее в статье иллюстрации авторов

Fig. 1. Conventional cytology: balloon cells and epithelial metaplasia with inflammatory infiltrate;  $\times 100$ . All photos in the paper courtesy of the authors

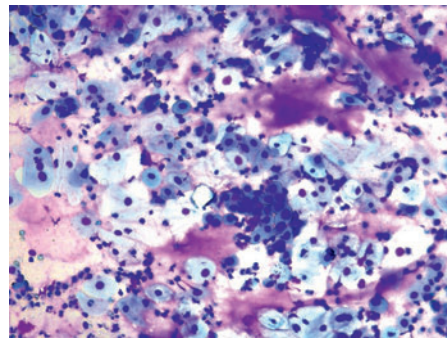


Рис. 2. Традиционная цитология: койлоциты и их двуядерные формы, плоскоклеточная метаплазия, цервицит;  $\times 100$

Fig. 2. Conventional cytology: balloon cells and their binuclear forms, squamous metaplasia, cervicitis;  $\times 100$

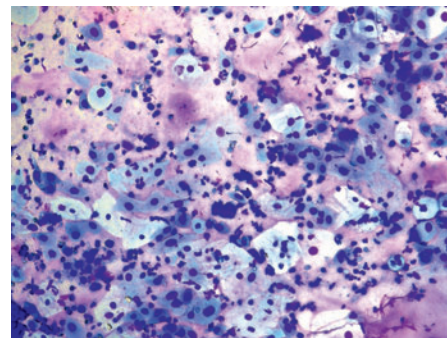
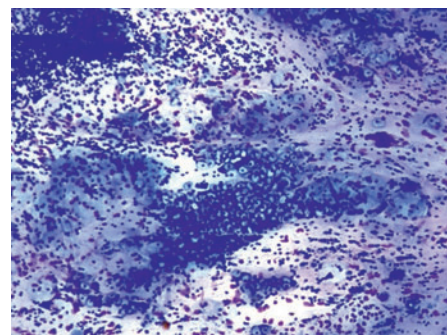


Рис. 3. Традиционная цитология: группы койлоцитов, CIN/SIL;  $\times 100$

Fig. 3. Conventional cytology: balloon cell groups, CIN/SIL;  $\times 100$





Койлоциты образуются в результате цитоплазматического эффекта ВПЧ и в классическом варианте представляют собой клетки многослойного плоского эпителия преимущественно промежуточного типа с незначительно увеличенными ядрами и обширной околядерной зоной просветления за счет дегенеративных изменений и некроза разрушенных цитоплазматических органелл (рис. 4).

При наличии в анамнезе ИППП возникает необходимость выявления сопутствующих генитальных инфекций и дисбиоза влагалища. Прицельная биопсия шейки матки и выскабливание слизистой оболочки цервикального канала с морфологическим исследованием проводились при выявлении клеток с признаками неоплазии при цитологическом исследовании, при выраженных и слабовыраженных кольпоскопических признаках заболеваний, ассоциированных с ПВИ.

В результате выявлены морфологические признаки ПВИ шейки матки: экзофитные и обычные плоские кондиломы с характерными изменениями в виде дискератоза, паракератоза, вакуолизации и акантоза, формирование сосудисто-эпителиальных розеток, признаки воспалительных изменений, дисплазии различной степени (рис. 5, 6). Поражения вульвы, влагалища и перианальной области приводили к однотипным изменениям, которые мы наблюдали в шейке матки (рис. 7).

Цитоморфологический метод диагностики ВПГ является скрининговым. На первом этапе поражения ВПГ регистриро-

Рис. 4. Жидкостная цитология: койлоциты, неоплазия эпителия слабой степени; × 200  
Fig. 4. Liquid-based cytology: balloon cells, low-grade epithelial neoplasia; × 200

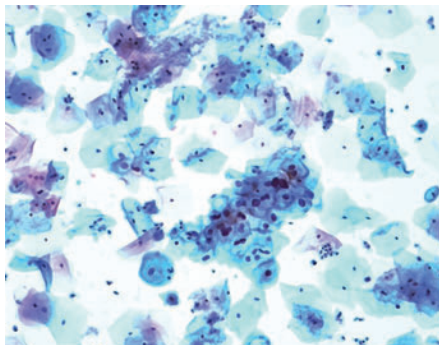
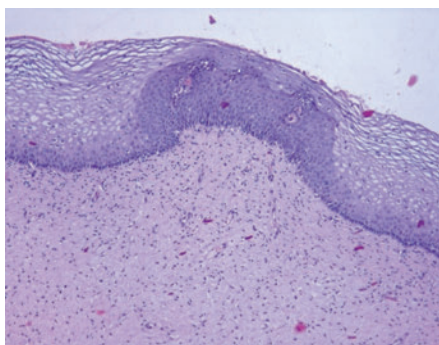


Рис. 5. Микроскопическая картина шейки матки: койлоциты, паракератоз, сосудисто-эпителиальные розетки. Окраска гематоксилином и эозином, × 100  
Fig. 5. Microscopic pattern of cervix: balloon cells, parakeratosis, vascular epithelial rosettes. H&E staining, × 100



валось увеличение ядер клеток плоского эпителия с гипохромией, дезагрегацией хроматина и характерной неравномерностью распределения хроматина, его разреженность типа «изъеденности молью» и «смазанность» (рис. 8, 9).

Рис. 6. Микроскопическая картина шейки матки: койлоциты, паракератоз, дискариоз, неоплазия эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, × 200  
Fig. 6. Microscopic pattern of cervix: balloon cells, parakeratosis, dyskaryosis, epithelial neoplasia. H&E staining, × 200

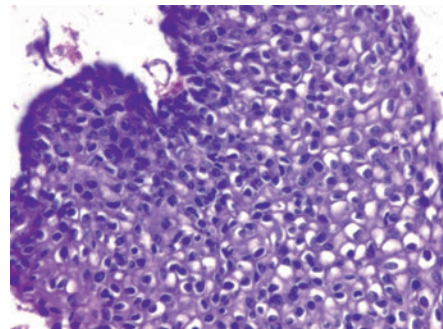


Рис. 7. Микроскопическая картина вульвы: койлоцитоз, паракератоз, дискератоз, гиперкератоз, вульварная неоплазия. Окраска гематоксилином и эозином, × 100  
Fig. 7. Microscopic pattern of vulva: balloon cells, parakeratosis, dyskaryosis, hyperkeratosis, vulvar neoplasia. H&E staining, × 100

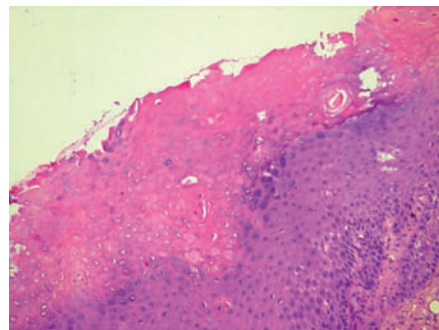


Рис. 8. Жидкостная цитология: многоядерные клетки при герпесвирусной инфекции, реактивные изменения эпителия, цервицит; × 200  
Fig. 8. Liquid-based cytology: multinucleated cells with herpes virus infection, reactive epithelial changes, cervicitis; × 200

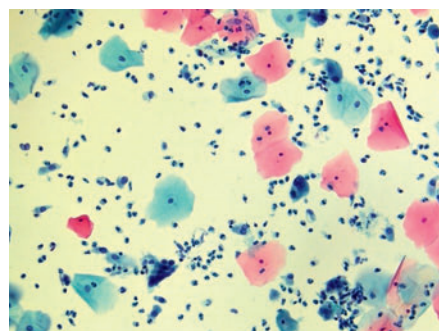
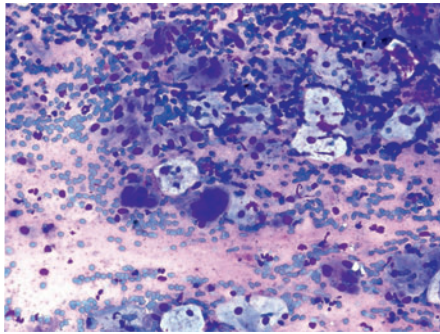


Рис. 9. Традиционная цитология: многоядерные клетки при герпесвирусной инфекции, реактивные изменения эпителия, цервицит; × 200  
 Fig. 9. Conventional cytology: multinucleated cells with herpes virus infection, reactive epithelial changes, cervicitis; × 200



Увеличенные ядра в клетках плоского и призматического эпителия цитологу необходимо дифференцировать с дисплазией (многоядерные клетки больших размеров с характерным «нагромождением ядер»; рис. 10, 11). Фон мазков при герпетическом поражении представлен нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Следует подчеркнуть, что цитологическое заключение при поражении ВПГ — предположительное, и для уточнения диагноза рекомендованы специфические методы диагностики.

Специфичность цитологической диагностики хламидийной инфекции составляет 30–50%. В нашем исследовании

Рис. 10. Жидкостная цитология: многоядерные клетки при герпесвирусной инфекции, реактивные изменения эпителия, цервицит; × 400  
 Fig. 10. Liquid-based cytology: multinucleated cells with herpes virus infection, reactive epithelial changes, cervicitis; × 400

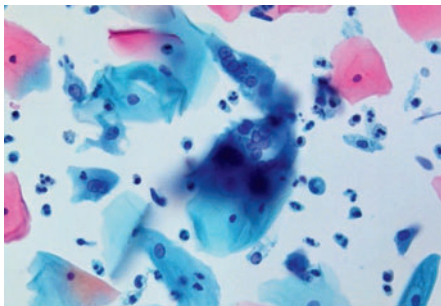
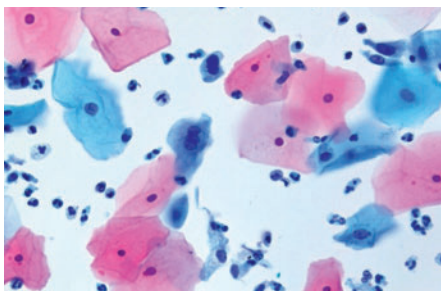


Рис. 11. Жидкостная цитология: многоядерные клетки при герпесвирусной инфекции, гиперкератоз, цервицит; × 400  
 Fig. 11. Liquid-based cytology: multinucleated cells with herpes virus infection, hyperkeratosis, cervicitis; × 400



регистрировалось поражение, прежде всего, клеток метаплазированного и призматического эпителия, в цитоплазме которых светооптически выявлялись крупные вакуоли с центральным «мишеневидным» включением либо вакуоли с многочисленными мелкими азурофильными включениями (рис. 12, 13).

Описанные изменения не являются строго специфичными для хламидийной инфекции. Некоторые авторы считают, что хламидии вообще не размножаются в нормально функционирующем плоском эпителии, а также проявляют высокую чувствительность к кислой среде влагалища, поэтому, вероятнее всего, хламидийный кольпит развивается вторично [15]. При хламидийном поражении могут встречаться и другие изменения (рис. 14), в частности, гиперсекреция слизи

Рис. 12. Жидкостная цитология: внутрицитоплазматические включения в метаплазированном эпителии, цервицит; × 200, × 400  
 Fig. 12. Liquid-based cytology: intracytoplasmic inclusions with epithelial metaplasia, cervicitis; × 200, × 400

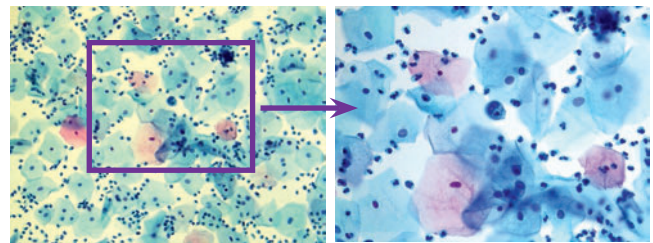


Рис. 13. Жидкостная цитология: внутрицитоплазматические включения в метаплазированном эпителии, хламидийный цервицит; × 200, × 400  
 Fig. 13. Liquid-based cytology: intracytoplasmic inclusions with epithelial metaplasia, chlamydial cervicitis; × 200, × 400

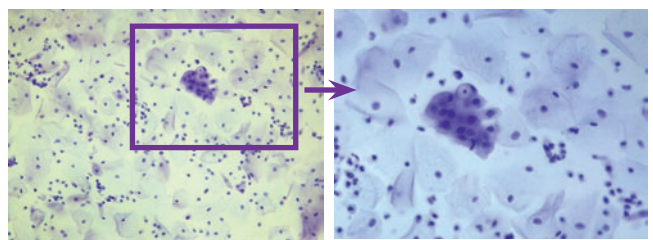
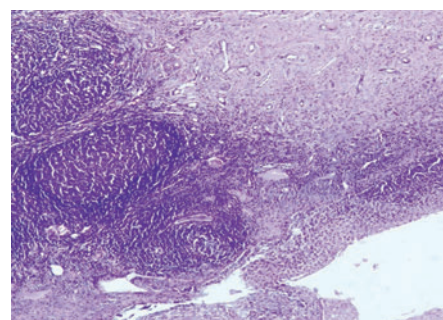


Рис. 14. Микроскопическая картина шейки матки: фолликулярный цервицит хламидийной этиологии. Окраска гематоксилином и эозином, × 100  
 Fig. 14. Microscopic pattern of cervix: chlamydial follicular cervicitis. H&E staining, × 100





клетками призматического эпителия в отдаленные от момента овуляции сроки, скопления нейтрофилов или макрофагов.

При сочетании нескольких неспецифических признаков цитоморфолог может высказать предположение о возможности хламидийного поражения и рекомендовать клиницисту продолжить обследование с использованием более специфических методов диагностики.

Трихомониаз наиболее часто протекает как микст-инфекция (до 80–90% случаев), в 70–80% случаев — в ассоциации с другими ИППП. В качестве одного из диагностических методов выявления трихомониаза используется микроскопия нативного препарата — мазка, окрашенного метиленовым синим. При цитологическом исследовании регистрировались «реактивная» метаплазия и выраженные дистрофические изменения клеток, вплоть до лизиса (рис. 15, 16).

При диагностике кандидозов наблюдалась адгезия дрожжеподобных клеток с образованием бухтообразных зон вдавления в эпителиальной клетке. При инвазивном росте обнаруживались почкующиеся формы и псевдомицелий, представляющий собой вытянутые в виде неровных нитей почкующиеся клетки гриба, характерно обилие нейтрофильных гранулоцитов, эозинофилов, макрофагов и лимфоидных клеток (рис. 17, 18).

В последние годы отмечается значительный рост микст-инфекций (от 15–20% до 37%). Возможно сочетание самых различных возбудителей. Трудно бывает определить, какой возбудитель вызвал «запуск» воспалительных реакций, а какой

присоединился вторично и усугубил течение заболевания. Возможно сочетание кандидоза и хламидийной инфекции, кандидоза и вирусных поражений, хламидийной инфекции и вирусных поражений (рис. 19–22), что приводит к трудностям как в диагностике, так и в лечении смешанных инфекций.

Рис. 15. Традиционная цитология: одиночные трихомонады на фоне выраженного дисбиоза, отсутствие воспалительного компонента; × 200  
Fig. 15. Conventional cytology: isolated trichomonas with marked dysbiosis, without inflammation; × 200

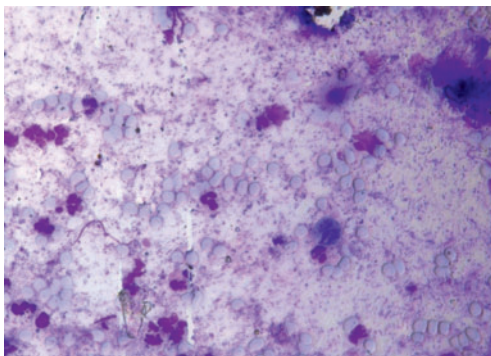


Рис. 16. Традиционная цитология: трихомонадный кольпит; × 100  
Fig. 16. Conventional cytology: trichomonas colpitis; × 100

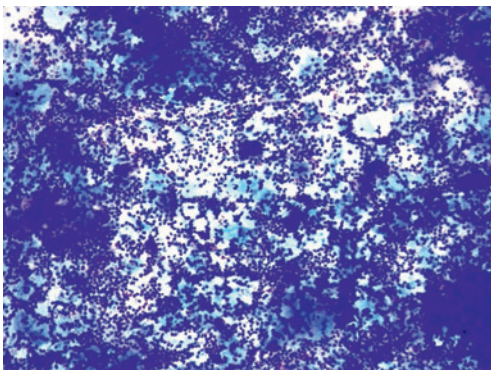


Рис. 17. Традиционная цитология: инвазивный кандидоз на фоне выраженного дисбиоза и цервицита; × 200  
Fig. 17. Conventional cytology: invasive candidiasis with marked dysbiosis and cervicitis; × 200

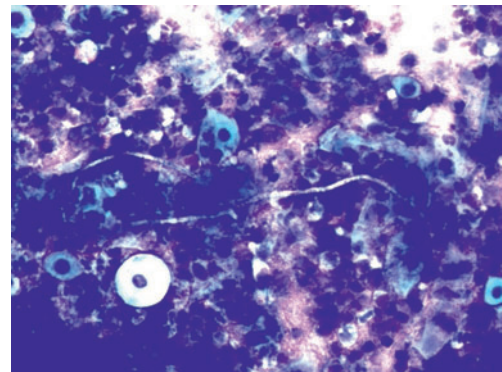


Рис. 18. Традиционная цитология: грибковое тело при кандидозном цервиците; × 100  
Fig. 18. Conventional cytology: mycotic element in candidal cervicitis; × 100

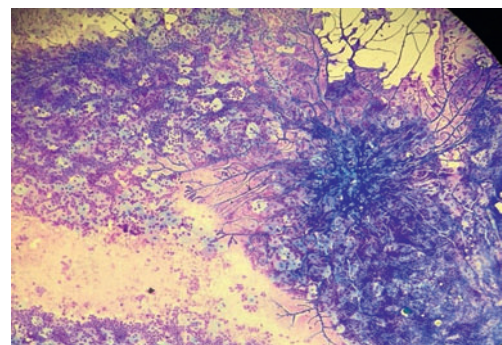


Рис. 19. Традиционная цитология: выраженный дисбиоз, реактивные изменения плоского эпителия, гиперкератоз; × 200  
Fig. 19. Conventional cytology: marked dysbiosis, reactive changes in squamous epithelium, hyperkeratosis; × 200

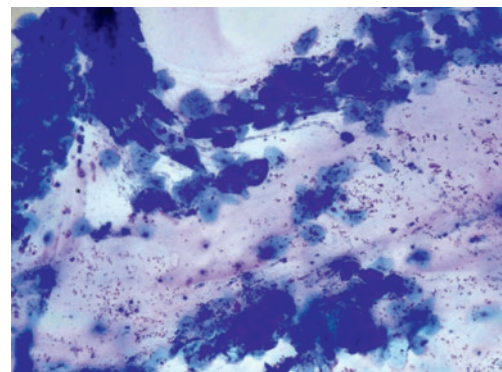


Рис. 20. Традиционная цитология: лактобациллез; × 200

Fig. 20. Conventional cytology: lactobacillus; × 200

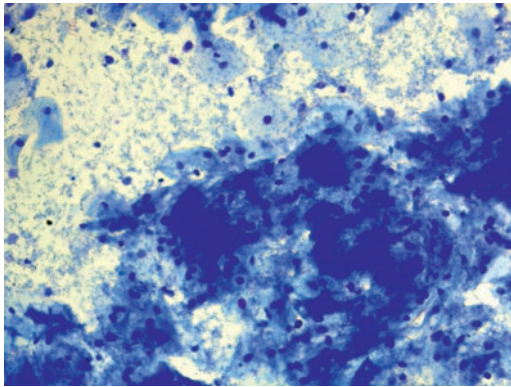


Рис. 21. Традиционная цитология: актиномикоз, дисбиоз; × 100

Fig. 21. Conventional cytology: actinomycosis, dysbiosis; × 100

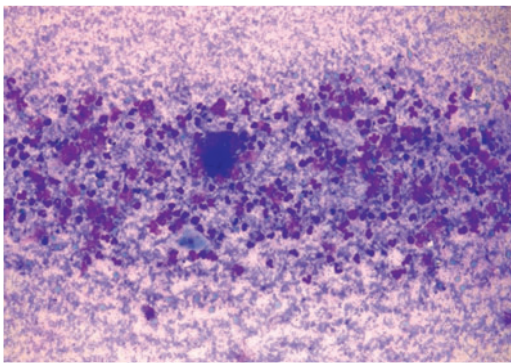
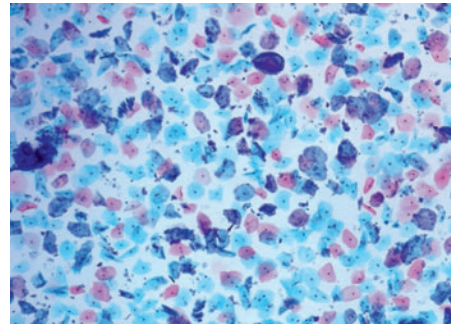


Рис. 22. Жидкостная цитология: гарднереллез, обилие ключевых клеток; × 200

Fig. 22. Liquid-based cytology: gardnerellosis, abundant clue cells; × 200



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные заболевания ЖПС приводят к нарушению репродуктивной функции и повышают риск развития неопластических процессов в обозначенных локализациях. В связи с этим основными направлениями профилактики онкологических процессов, восходящей инфекции, приводящей к хронизации процесса, необратимым изменениям и бесплодию, развитию спаечного процесса и др., в персонализированной медицине являются своевременная высококачественная диагностика и адекватное лечение фоновых заболеваний, которые требуют контроля излеченности пациенток. Современные цитоморфологические методы диагностики инфекций ЖПС позволяют достаточно быстро и достоверно определить тип возбудителя и характер процесса, что позволит клиницистам правильно расширить обследование и подобрать соответствующую терапию, предотвратить переход заболевания в хроническую стадию, избежать осложнений и развития неопластических процессов.

### Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Дубровина С.О. — концепция исследования, финальное утверждение рукописи для публикации; Воронова О.В. — предоставление материалов, ресурсов, лабораторных образцов для проведения исследования, анализ результатов исследования, написание текста рукописи; Акименко М.А. — проведение цитоморфологического исследования, подбор и анализ литературы, написание текста рукописи; Богунова Д.Ю., Логинова Э.И. — клинико-инструментальное исследование, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Dubrovina, S.O. — research concept, final approval of the manuscript for publication; Voronova, O.V. — provision of materials, resources, laboratory samples for research, analysis of research results, writing the text of the manuscript; Akimenko, M.A. — conducting cytomorphological research, selection and analysis of literature, writing the text of the manuscript; Bogunova, D.Yu., Loginova, E.I. — clinical and instrumental research, writing the text of the manuscript.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
This study was not supported by any external sources of funding.

### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.  
The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

### Об авторах / About the authors

Дубровина Светлана Олеговна / Dubrovina, S.O. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 5516-1337. <https://orcid.org/0000-0002-2400-9638>. E-mail: [s.dubrovina@gmail.com](mailto:s.dubrovina@gmail.com)  
Воронова Ольга Владимировна / Voronova, O.V. — ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО РостГМУ. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; заведующая отделением патологической анатомии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина». 344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а. eLIBRARY.RU SPIN: 1707-5264. <https://orcid.org/0000-0003-0542-6900>. E-mail: [9043401873@mail.ru](mailto:9043401873@mail.ru)




Акименко Марина Анатольевна / Akimenko, M.A. — ассистент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО РостГМУ. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; биолог отделения патологической анатомии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина». 344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Варфоломеева, д. 92а. eLIBRARY.RU SPIN: 9663-5123. <https://orcid.org/0000-0001-8792-6911>. E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Богунова Диана Юрьевна / Bogunova, D.Yu. — врач — акушер-гинеколог НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. <https://orcid.org/0009-0002-5063-3618>. E-mail: bogunovadi@yandex.ru

Логинова Элина Игоревна / Loginova, E.I. — врач — акушер-гинеколог ГБУ РО «Центральная городская больница». 346880, Россия, г. Батайск, ул. Куйбышева, д. 136. eLIBRARY.RU SPIN: 7041-7145. <https://orcid.org/0000-0001-9192-8709>. E-mail: kappalin@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белькова Ю.А., Александрова О.Ю., Бережанский Б.В. и др. Диагностика и терапия бактериальных инфекций, передаваемых половым путем: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в различных регионах России. *Клиническая микробиология, антимикробиология и химиотерапия*. 2010;12(3):226–245. Belkova Yu.A., Alexandrova O.Yu., Berezhansky B.V. et al. *Diagnosis and therapy of sexually transmitted bacterial infections: results of a multicenter pharmacoepidemiological study conducted in various regions of Russia*. *Clinical Microbiology, Antimicrobiology and Chemotherapy*. 2010;12(3):226–245. (in Russian).
2. Carneiro F., Darós A., Darós A. et al. Cervical cytology of samples with *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and *Neisseria gonorrhoeae* detected by multiplex PCR. *Biomed. Res. Int.* 2020;2020:7045217. DOI: 10.1155/2020/7045217
3. Coorevits L., Traen A., Bing L. Identifying a consensus sample type to test for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* and human papillomavirus. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:1328–1332
4. Kroon S., Ravel J., Huston W. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):327–336. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036
5. Dong M., Dong Y., Bai J. et al. Interactions between microbiota and cervical epithelial, immune, and mucus barrier. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2023;13:1–21. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1124591
6. Pathak R., Pradhan P., Pudasaini S. et al. Study of trichomonas vaginalis and bacterial vaginosis in pap smear at a tertiary health care centre of Nepal. *Nepal Med. Coll. J.* 2020;22(1–2):8–12. DOI: 10.3126/nmcj.v22i1-2.29926
7. Molina M., Coenen B., Leenders W. et al. Assessing the cervicovaginal microbiota in the context of hrHPV infections: temporal dynamics and therapeutic strategies. *mBio*. 2022;13(5):1–15. DOI: 10.1128/mbio.01619-22
8. Armstrong E., Kaul R. Beyond bacterial vaginosis: vaginal lactobacilli and HIV risk. *Microbiome*. 2021;9(1):239. DOI: 10.1186/s40168-021-01183-x
9. Воронова О.В., Карапетян К.К., Зеленкова В.Н. и др. Эффективность цитологического и морфологического методов исследования при патологических изменениях шейки матки. Тезисы XVI общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии». 2022;18–19. Voronova O.V., Karapetyan K.K., Zelenkova V.N. et al. *The effectiveness of cytological and morphological research methods in pathological changes of the cervix*. *Abstracts of the XVI All-Russian seminar* "Reproductive potential of Russia: versions and contraversions" and the IX All-Russian conference "FLORES VITAE. Contraversions of neonatal medicine and pediatrics". 2022;18–19. (in Russian).
10. Воронова О.В., Будник А.Ф. Сравнительный анализ применения традиционной и жидкостной цитологии при исследовании выпотных жидкостей. *Морфология*. 2018;153(3):64–64а. Voronova O.V., Budnik A.F. *Comparative analysis of the use of traditional and liquid cytology in the study of effusion fluids*. *Morphology*. 2018;153(3):64–64а. (in Russian).
11. Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р. и др. Особенности генитального герпеса у женщин. *Гинекология*. 2018;20(4):55–59. Dvoryankova E.V., Sakania L.R., Babaev O.R. et al. *Features of genital herpes in women*. *Gynecology*. 2018;20(4):55–59. (in Russian). DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.55-59
12. Ungureanu C., Socolov D., Gabriela A. et al. Role of ProEx C immunocytochemistry in cervical high-grade squamous intraepithelial lesions detection. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2021;62(4):1029–1034. DOI: 10.47162/RJME.62.4.15
13. Гладин Д.П., Королюк А.М., Дробот И.В. и др. Хламидии и хламидиозы. Российские биомедицинские исследования. 2021;6(4):37–46. Gladin D.P., Korolyuk A.M., Drobot I.V. et al. *Chlamydia and chlamydia*. *Russian biomedical research*. 2021;6(4):37–46. (in Russian).
14. Акышбаева К.С., Рамазанова Б.А., Джумабаева С.М. Некоторые патогенетические аспекты урогенитального трихомониаза (литературный обзор). *Вестник КазНМУ*. 2015;1:372–374. Akyshbaeva K.S., Ramazanova B.A., Dzhumabaeva S.M. *Some pathogenetic aspects of urogenital trichomoniasis (literary review)*. *Bulletin of KazNMU*. 2015;1:372–374. (in Russian).
15. Mott P., Taylor C., Lillis R. et al. Differences in the genital microbiota in women who naturally clear *Chlamydia trachomatis* infection compared to women who do not clear; a pilot study. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11:615770. DOI: 10.3389/fcimb.2021.615770
16. Bender R., Gundogdu C. Cytological diagnosis of genital ureaplasma urealyticum and its importance in cervical inflammation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2022;26(21):7912–7917. DOI: 10.26355/eurev\_202211\_30143
17. Matsuda E., Takada K., Kobayash O. et al. Pathological roles of antimicrobial peptides and pro-inflammatory factors secreted from the cervical epithelium in *Gardnerella vaginalis*-abundant vaginal flora in pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2023;156:1–7. DOI: 10.1016/j.jri.2023.103797
18. Wong Y., Tan G., Wong K. et al. *Gardnerella vaginalis* in perinatology: an overview of the clinicopathological correlation. *Malays. J. Pathol.* 2018;40(3):267–286.
19. Carvalho F., Porto N., Azevedo P. Agents causing genital infections in routine cytological tests: frequency and characteristics of Papanicolaou smears. *Braz. J. Biol.* 2021; 82:e238180. DOI: 10.1590/1519-6984.238180. 

Поступила / Received: 05.07.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.08.2023





# Ведение пациенток с генитальным эндометриозом: новые стратегии

Н.В. Ермолова<sup>1</sup>✉, Ю.А. Петров<sup>1</sup>, М.А. Левкович<sup>1</sup>, А.В. Савченко<sup>2</sup>, К.В. Слесарева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> ГБУ РО «Городская больница скорой медицинской помощи в г. Ростове-на-Дону»; Россия, г. Ростов-на-Дону

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** провести анализ современных подходов к диагностике и лечению генитального эндометриоза.

**Основные положения.** Эндометриоз — это одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, поражающее прежде всего женщин репродуктивного возраста, основные проявления которого — хроническая тазовая боль и бесплодие. Постоянная снижающая качество жизни тазовая боль приводит к тому, что пациентки находятся в состоянии длительного стресса, и у них возникают расстройства поведения. Согласно последним мировым рекомендациям, медикаментозное лечение — первая линия терапии эндометриоза, если беременность не является приоритетной задачей на данном этапе. Существует множество визуализационных методов диагностики этого заболевания, однако до сих пор продолжается поиск неинвазивных маркеров эндометриоза, позволяющих достоверно подтвердить диагноз.

**Заключение.** Междисциплинарный подход и выбор адекватного лечения эндометриоза на каждом этапе жизни женщины могут ограничить ненужные хирургические вмешательства и лучше удовлетворять потребности пациенток.

**Ключевые слова:** эндометриоз, аденомиоз, хроническая тазовая боль, прогестины, диеногест, маркеры эндометриоза.

**Для цитирования:** Ермолова Н.В., Петров Ю.А., Левкович М.А., Савченко А.В., Слесарева К.В. Ведение пациенток с генитальным эндометриозом: новые стратегии. Доктор.Ру. 2023;22(5):89–94. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-89-94

## Management of Patients with Genital Endometriosis: New Strategies

N.V. Ermolova<sup>1</sup>✉, Yu.A. Petrov<sup>1</sup>, M.A. Levkovich<sup>1</sup>, A.V. Savchenko<sup>2</sup>, K.V. Slesareva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University; 29 Nahichevansky Ave., Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

<sup>2</sup> City Emergency Hospital in Rostov-on-Don; 88/35 Bodraya Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344068

## ABSTRACT

**Aim:** To analyze modern approaches to the diagnosis and treatment of genital endometriosis.

**Key points.** Endometriosis is one of the most common gynecological diseases, affecting mainly women of reproductive age, the main manifestations of which are chronic pelvic pain and infertility. Constant pelvic pain, which reduces the quality of life, leads to the fact that patients are in a state of prolonged stress, and they have behavioral disorders. According to the latest world recommendations, drug treatment is the first line of therapy for endometriosis, if pregnancy is not a priority at this stage. There are many imaging methods for diagnosing this disease, but the search for non-invasive markers of endometriosis that can reliably confirm the diagnosis is still ongoing.

**Conclusion.** An interdisciplinary approach and the choice of adequate treatment for endometriosis at each stage of a woman's life can limit unnecessary surgery and better meet the needs of patients.

**Keywords:** endometriosis, adenomyosis, chronic pelvic pain, progestins, dienogest, endometriosis markers.

**For citation:** Ermolova N.V., Petrov Yu.A., Levkovich M.A., Savchenko A.V., Slesareva K.V. Management of patients with genital endometriosis: new strategies. Doctor.Ru. 2023;22(5):89–94. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-89-94

Эндометриоз — хроническое гинекологическое заболевание, которое поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, что составляет примерно 190 млн во всем мире [1]. Это распространенное эстроген-зависимое и прогестерон-резистентное воспалительное заболевание, при котором определяется эктопическое расположение эпителиальных и стромальных клеток за пределами полости матки [2]. В настоящее время отсутствуют возможности для полного излечения эндометриоза, а существующие данные о причинах прогрессирования и рецидивирования заболевания являются противоречивыми. Этиология эндометриоза неизвестна, патогенез сложен, поскольку механизмы его возникновения могут зависеть от анатомического расположения эндометриоидных поражений.

Цель обзора — проанализировать современные подходы к диагностике и лечению генитального эндометриоза.

Помимо принадлежности к определенному социальному классу и семейного анамнеза, к факторам, которые наиболее часто связывают с эндометриозом, причисляют ранний возраст менархе и длительные обильные менструации, что наряду с отсутствием родов приводит к увеличению числа менструальных кровотечений и теоретически повышает воздействие так называемой «ретроградной менструации» на тазовую брюшину.

К другим факторам риска относятся склонность к пигментным пятнам, подверженность воздействию солнечных лучей, повышенное потребление алкоголя, использование пероральных гормональных контрацептивов и влияние некоторых факторов окружающей среды, например полихлорированных бифенилов и диоксина. Все эти факторы свидетельствуют о потенциальной роли гормональной среды и воспаления в патогенезе эндометриоза [3].

✉ Ермолова Наталья Викторовна / Ermolova, N.V. — E-mail: rniip.ermolova@gmail.com



Наиболее частыми симптомами заболевания являются хроническая тазовая боль (ХТБ), дисменорея, обильное менструальное кровотечение и глубокая диспареуния. Многочисленные работы зарубежных ученых [4] продемонстрировали значительное негативное воздействие эндометриоза на качество жизни женщин и психосоциальное функционирование, что во многом связано с персистирующим и рецидивированием болевых симптомов.

Кроме боли, пациентки с эндометриозом часто предъявляют жалобы на слабость, повышенную утомляемость и подавленное настроение. Метаанализ результатов 24 исследований ( $n = 99\ 614$ ) показал более высокие уровни депрессии у пациенток с эндометриозом, чем у женщин контрольных групп (стандартизированная средняя разница (SMD) = 0,22, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,12–0,32). У пациенток с эндометриозом и тазовой болью уровни депрессии были статистически значимо выше, чем у женщин без болевых симптомов (4 исследования: SMD = 1,01; 95% ДИ: 0,71–1,31) [4].

Почти 95% женщин с эндометриозом имеют другие проблемы со здоровьем, включая мигрень, депрессию, тревожные расстройства, синдром раздраженного кишечника (СРК), интерстициальный цистит/синдром раздраженного мочевого пузыря, синдром хронической усталости, фибромиалгию, миому матки и кисты яичника. Эндометриоз коррелирует с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [5].

Ранее в зарубежных исследованиях обнаружена четкая взаимосвязь между эндометриозом и расстройством настроения [6, 7]. В основе частого сочетания боли и расстройств эмоций/настроения при эндометриозе лежит дисрегуляция взаимодействия между нервной и иммунной системами, включая нейровоспаление [8]. Чем выше уровни цитокинов (локальные в эуто-/эктопическом эндометрии и в системном кровотоке), тем интенсивнее болевые симптомы и проявления сниженного настроения/депрессии из-за поступления цитокиновых сигналов в центральной нервной системе (ЦНС). Два зарубежных метаанализа показали, что повышение в плазме уровней фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина 1 (ИЛ-1) и ИЛ-6, С-реактивного белка четко коррелирует с проявлениями депрессии [9, 10].

В других исследованиях обнаружена значительная распространенность СРК у пациенток с эндометриозом [11]. В основе патогенеза этих заболеваний лежат сходные иммунологические и воспалительные нарушения. Возможно, имеет место нарушение иннервации кишечника в результате персистирующего воспаления тазовой брюшины.

Распространенность СРК выше у женщин с эндометриозом, чем без него (отношение шансов (ОШ) = 5,32; 95% ДИ: 2,88–9,81). При проведении анализа данных у пациенток с эндометриозом без вовлечения кишечника в патологический процесс частота СРК все еще оставалась более высокой, чем у женщин без эндометриоза (ОШ = 6,54; 95% ДИ: 3,22–13,29) [12].

Боли, связанные с функцией кишечника, часто встречаются при эндометриозе и при этом носят более тяжелый характер. Пациентки с эндометриозом жалуются на дисхезию, запоры и/или диарею, особенно во время менструаций, в отсутствие видимых заболеваний кишечника, боли при мочеиспускании (дизурию), нерегулярные маточные кровотечения, тошноту или рвоту.

Определенную роль в коморбидности эндометриоза и СРК могут играть расстройства микробиома кишечника, связанные с характерным для эндометриоза хроническим воспалением. Если в дальнейшем будет подтверждена «биологическая» взаимосвязь между эндометриозом и воспалительными заболеваниями кишечника, возможно использование в лечении этого заболевания пробиотиков с целью быстрого восстановления нарушенного баланса населяющих кишечник микроорганизмов [13].

У худощавых женщин риск развития хирургически подтвержденного эндометриоза выше, чем у пациенток с ожирением, что несколько противоречит эстроген-зависимой теории возникновения заболевания. В австралийском исследовании показано, что у женщин, набравших массу после 18–23 лет, отмечался более низкий риск хирургически подтвержденного эндометриоза. У пациенток с исходно превышающей норму массой выше риск клинического подозрения на эндометриоз, чем у женщин со стабильной/нормальной массой без эндометриоза [14].

Снижение риска выявления эндометриоза на фоне использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может быть по крайней мере частично связано с отсрочкой хирургической постановки диагноза из-за временного подавления симптомов боли. Супрафизиологические концентрации эстрогена в составе КОК в менструальной фазе помогают сохранению клеток эндометрия, попадающих на брюшину малого таза во время ретроградных менструаций [15]. С. Charpon и соавт. (2011) показали повышение риска глубокого инфильтративного эндометриоза у женщин, получавших КОК ранее, как правило, для лечения первичной дисменореи. Эти данные свидетельствуют о том, что дополнительное воздействие эстрогена в составе КОК может способствовать развитию заболевания в более агрессивной форме [16].

Задержки с постановкой диагноза эндометриоза распространены и иногда составляют от 7 до 12 лет от первого появления симптомов до постановки хирургического диагноза и, как правило, бывают наиболее длительными у молодых женщин. Почти три четверти пациенток с эндометриозом сталкиваются с ошибочным диагнозом в ходе поиска надлежащей врачебной помощи [5]. Боль и бесплодие — две наиболее частые причины обращения за медицинской помощью при эндометриозе, причем подходы к лечению этих состояний могут различаться.

Анализ жалоб пациентки и традиционный гинекологический осмотр позволяют лишь предположить наличие эндометриоза. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является ключевым методом при подозрении на эндометриоз, оно используется для выявления эндометриомы и глубокого эндометриоза с поражением кишечника, мочевого пузыря или мочеточника. В современной диагностике магнитно-резонансная томография (МРТ) и трансвагинальное УЗИ обладают одинаково высокой точностью в неинвазивной диагностике инфильтративного эндометриоза [17]<sup>1</sup>.

Однако диагностика малых и умеренных форм перитонеального эндометриоза с помощью УЗИ практически невозможна, поскольку ни один визуализационный метод не способен обнаружить очаги эндометриоза на тазовой брюшине. При наилучшем применении современных методов визуализации специально обученными специалистами

<sup>1</sup> Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020. URL: <chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcglclefindmkaj/http://perinatcentr.ru/files/kr10.pdf> (дата обращения — 11.07.2023).

в некоторых случаях можно предположить наличие перитонеальной формы заболевания.

Анализ результатов нового зарубежного исследования показал, что утолщение крестцово-маточных связок ( $p < 0,05$ ) и увеличение содержания жира вокруг толстого кишечника ( $p < 0,05$ ), по данным УЗИ, наиболее значимо коррелировали с обнаружением поверхностного эндометриоза в ходе последующей лапароскопии [18].

Поиск неинвазивных маркеров эндометриоза, которые позволили бы своевременно назначать лечение без хирургического вмешательства при отсутствии кистозных форм яичникового эндометриоза, пока не дал положительных результатов. В этом плане рассматривались и факторы роста, и цитокины, и различные биологически активные вещества. Недавно представлен объединенный показатель — соотношение числа тромбоцитов/лимфоцитов плюс уровень СА125, который был значимо выше у пациенток с эндометриозом, чем у женщин контрольной группы. Кроме того, этот объединенный биомаркер положительно коррелировал с тяжестью спаечного процесса в малом тазу, что раскрывает его потенциал в качестве возможного предиктора эндометриоза. Пороговое значение комбинированного маркера продемонстрировало чувствительность 83,4%, специфичность 95,8% [19].

Разработка малоинвазивных тестов/биомаркеров эндометриоза остается самой важной в списке приоритетов для улучшения постановки диагноза, ведения пациенток и прогнозирования (прогрессирования/регресса) заболевания на фоне лечения.

Нарушения в иммунной системе при эндометриозе являются одними из ключевых звеньев патогенеза и могут отражать хронический воспалительный ответ или аутоиммунную реакцию на присутствие эктопической эндометриальной ткани. Общие черты между эндометриозом и некоторыми аутоиммунными заболеваниями включают высокие уровни цитокинов, снижение апоптоза, нарушения активности Т-клеток и В-клеток, а также определенные изменения клеточного гомеостаза. Пациентки с эндометриозом подвержены повышенному риску ревматоидного артрита, согласно результатам общенационального популяционного когортного исследования, выполненного тайваньскими учеными. Риск этого заболевания, стратифицированный в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, использования кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, оказался выше, чем у пациенток без эндометриоза [20].

Макрофаги являются самыми распространенными иммунными клетками в эндометриомах и при этом дифференцированно распределяются в отдельных участках стенки кисты. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , были найдены в кистозной жидкости и продуцировались макрофагами в ответ на стимуляцию гемоглобином. Не исключена возможная роль железа в повышении содержания реактивных молекул кислорода (оксидативный стресс). Непрерывное воздействие гемоглобина крови в эндометриоидных очагах/эндометриомах может провоцировать рост очагов эндометриоза, а также способствовать процессам малигнизации за счет привлечения макрофагов в эти области.

Известно, что ИЛ-6 — стимулирующий фактор роста не только для эндометриоидных стромальных клеток, но и для светлоклеточной карциномы, наиболее распростра-

ненного гистологического подтипа рака яичника, связанного с эндометриозом [21].

Эндометриомы — это достаточно частая форма эндометриоза (17–44% от всех случаев заболевания). В соответствии с рекомендациями, выбор в пользу хирургического лечения необходимо делать при эндометриомах размером более 3 см [22]. Однако частота рецидива эндометриомы в течение 2–5 лет после хирургического лечения составляет, по разным данным, от 12 до 30% и является наиболее высокой у молодых женщин [23]. Согласно текущим рекомендациям, после удаления эндометриомы должно назначаться длительное противорецидивное лечение [24].

В последние годы возросла озабоченность врачей и пациенток относительно возможного повышения риска онкологических заболеваний при эндометриозе, в особенности рака яичника. С биологической точки зрения вероятно, что эндометриоз может способствовать малигнизации вследствие хронического оксидативного стресса, воспаления, влияния локальной гиперэстрогении или комбинации этих факторов. Злокачественная трансформация эндометриоза — редкое событие (0,7–2,5%), однако у женщин с эндометриозом распространенность эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [25].

Полагают, что, если эндометриоз диагностируется в более молодом возрасте и протекает длительно, создается длительное «окно для малигнизации» [26].

Аденомиоз (эндометриоз матки) — доброкачественное заболевание, при котором эндометриальные железы и строма обнаруживаются в пределах миометрия за счет инвазии базального эндометрия. В настоящее время имеется новая концепция патогенеза эндометриоза, которая рассматривает два его подтипа в зависимости от вовлечения в патологический процесс слоев миометрия: 1) внутренний/средний слой миометрия в результате непосредственной инвазии базального слоя эндометрия; 2) внешний слой миометрия, когда заболевание можно рассматривать как разновидность глубокого инфильтративного эндометриоза [27].

Многие годы диагноз аденомиоза устанавливается на основании гистологического исследования биоптатов матки, как правило, у пациенток в возрасте более 40 лет, подвергшихся гистерэктомии вследствие тяжелых аномальных маточных кровотечений (АМК) и тазовой боли. В настоящее время в большинстве случаев аденомиоз может быть диагностирован с помощью неинвазивных визуализационных методов: трансвагинального УЗИ и/или МРТ [28]. Если УЗИ не поможет поставить окончательный диагноз, то следует применить МРТ как метод диагностики второй линии [29]. Это существенно изменило эпидемиологический «сценарий», демонстрирующий растущее число женщин репродуктивного возраста, нуждающихся в эффективном долгосрочном консервативном лечении аденомиоза, позволяющем избежать гистерэктомии и, по возможности, сохранить фертильность.

Долгое время лапароскопическая визуализация очагов эндометриоза с гистологическим подтверждением была «золотым стандартом» для постановки окончательного диагноза. В настоящее время эта позиция пересмотрена как в российском, так и в международных медицинских сообществах в пользу возможности эмпирической терапии заболевания без гистологического подтверждения диагноза. Обязательному оперативному лечению должны подвергаться первичные эндометриоидные кисты<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020...



Высокий риск повторной операции наряду с неопределенностью исходов и возможным появлением рецидива боли и новых очагов эндометриоза позволяют отнести его к наиболее тяжелым гинекологическим заболеваниям. Результаты крупного исследования показали, что 62% женщин с эндометриозом перенесли повторную операцию в среднем менее чем через 2 года [30].

При эндометриозе доступны различные методы лечения, как хирургические, так и медикаментозные. Цель хирургического лечения состоит в том, чтобы удалить все видимые очаги заболевания. Медикаментозное лечение приводит к регрессу эндометриозных поражений, создавая состояние гипоэстрогении или доминирования прогестагенного влияния [31]. В отдельных случаях медикаментозная терапия позволяет отложить хирургическое лечение эндометриоза или даже избежать его, поэтому, если нет показаний для экстренного хирургического вмешательства (сильной боли, образований в малом тазу и др.), оно может не использоваться до тех пор, пока пациентке не будет нужна реализация репродуктивной функции.

Монотерапия прогестинами одобрена для лечения эндометриоза многими гинекологическими сообществами, может проводиться длительно в любом возрасте, не повышает риск тромбоза, обладает антиовуляторным эффектом и вызывает аменорею, а значит, снижает возможность ретроградной менструации — ключевого звена патогенеза заболевания [32–34].

Доказано, что прогестины при ежедневном приеме в достаточной дозе оказывают мощное противовоспалительное действие и эффективны против тазовой боли, связанной с эндометриозом, во многом благодаря иммуномодулирующему эффекту [35]. В отличие от эстрогенов, обладающих иммуностимулирующим влиянием, прогестерон и синтетические прогестины характеризуются иммуносупрессивным действием [36–38]. Диеногест (2 мг/сут) способствует ослаблению экспрессии медиаторов воспаления, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8 [39]. Ингибирование в клетках эндометрия экспрессии медиатора хронического воспаления при эндометриозе — Toll-подобного рецептора 4 — представляет еще одно важное звено реализации противовоспалительного эффекта диеногеста [40]. Кроме того, диеногест оказывает комплексное ингибирующее влияние на синтез и активность мощного медиатора воспаления простагландина E2 [41].

Своевременное лечение диеногестом в дозе 2 мг/сут, благодаря его выраженному локальному противовоспалитель-

ному/иммуномодулирующему эффекту, приводит к ингибированию персистирующего цитокинового сигнала, поступающего в ЦНС, что служит профилактикой развития не только ХТБ, но и характерных для болевого синдрома эмоциональных/поведенческих расстройств. Назначение диеногеста в дозе 2 мг в течение года после хирургического лечения в разных исследованиях способствовало значимому снижению частоты рецидива эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной боли, также наблюдалось уменьшение размеров рецидивирующей опухоли [42–44].

Интересно, что, обладая мощным антипролиферативным эффектом, диеногест теоретически может снижать риск малигнизации эндометриоза. К возможным механизмам уменьшения риска связанного с эндометриозом рака яичника под влиянием диеногеста отнесены ингибирование овуляции, мощный прогестагенный эффект, подавление воспаления и неоангиогенеза, а также усиление процессов апоптоза [45].

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) может применяться с целью купирования АМК и уменьшения объема матки при длительном лечении аденомиоза [46, 47]. При использовании диеногеста и ЛНГ-ВМС продемонстрировано сходное снижение показателей боли по визуальной аналоговой шкале, однако диеногест дает более стабильный контроль боли после 3 месяцев терапии. Лечение ЛНГ-ВМС было более эффективным в отношении снижения объема матки у пациенток с аденомиозом [48].

В настоящее время изучается возможность применения для лечения эндометриоза таких препаратов, как селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, ингибиторы ароматазы, вальпроевая кислота, а также антитромбоцитарной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз — доброкачественное заболевание, характеризующееся пролиферацией и васкуляризацией эктопически расположенной эндометриальной ткани в комплексе с нейровоспалительным ответом [49]. В последнее время изменились подходы к ведению пациенток с генитальным эндометриозом в сторону минимизации диагностических и визуализационных тестов и переходом к терапевтической модели ведения пациенток. Междисциплинарный подход и выбор адекватного лечения эндометриоза на каждом этапе жизни женщины могут ограничить ненужные хирургические вмешательства и лучше удовлетворять потребности пациенток.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ермолова Н.В. — написание текста, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Петров Ю.А., Левкович М.А. — разработка концепции обзора, научное редактирование; Савченко А.В., Слесарева К.В. — научное редактирование.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ermolova, N.V. — writing text, review of publications on the topic of the article, manuscript approval for publication; Petrov, Yu.A., Levkovich, M.A. — review concept development, scientific editing; Savchenko, A.V., Slesareva, K.V. — scientific editing.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

## Об авторах / About the authors

Ермолова Наталья Викторовна / Ermolova, N.V. — д. м. н., доцент, начальник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 1130-1167. <http://orcid.org/0000-0002-6537-3436>. E-mail: [niiar.ermolova@gmail.com](mailto:niiar.ermolova@gmail.com)

Петров Юрий Алексеевич / Petrov, Yu.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 1582-0468. <http://orcid.org/0000-0002-2348-8809>. E-mail: [mr.doctorpetrov@mail.ru](mailto:mr.doctorpetrov@mail.ru)


Левкович Марина Аркадьевна / Levkovich, M.A. — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергии и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 2964-0480. <http://orcid.org/0000-0001-8047-7148>. E-mail: [xlma@mail.ru](mailto:xlma@mail.ru)

Савченко Анастасия Викторовна / Savchenko, A.V. — врач — акушер-гинеколог ГБУ РО «ГБСМП в г. Ростове-на-Дону». 344068, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 88/35. E-mail: [savnas2014@yandex.ru](mailto:savnas2014@yandex.ru)

Слесарева Кристина Витальевна / Slesareva, K.V. — к. м. н., врач — акушер-гинеколог отделения гинекологии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: [slesareva.rniap@yandex.ru](mailto:slesareva.rniap@yandex.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(13):1244–56. DOI: 10.1056/NEJMra1810764
- Hill C.J., Fakhreldin M., Maclean A., Dobson L. et al. Endometriosis and fallopian tubes: theories of origin and clinical implications. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1905. DOI: 10.3390/jcm9061905
- Parazzini F., Esposito G., Tozzi L., Noli S. et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017;209:3–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021
- Gambadauro P., Carli V., Hadlaczy G. Depressive symptoms among women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;220(3):230–41. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.123
- As-Sanie S., Black R., Giudice L.C., Gray Valbrun T. et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221(2):86–94. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.02.033
- Škegro B., Bjedov S., Mikuš M., Mustač F. et al. Endometriosis, pain and mental health. *Psychiatr. Danub.* 2021;33(suppl.4):632–6.
- Casalechi M., Vieira-Lopes M., Quessada M.P., Arão T.C. et al. Endometriosis and related pelvic pain: association with stress, anxiety and depressive symptoms. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(3):283–9. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04704-3
- Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol. Rev.* 2013;66(1):80–101. DOI: 10.1124/pr.113.008144
- Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):578. DOI: 10.3390/ijms24010578
- Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2009;71(2):171–86. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
- Nabi M.Y., Nauhria S., Reel M., Londono S. et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analyses. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:914356. DOI: 10.3389/fmed.2022.914356
- Schomacker M.L., Hansen K.E., Ramlau-Hansen C.H., Forman A. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;231:65–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.023
- Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025
- Rowlands I.J., Hockey R., Abbott J.A., Montgomery G.W. et al. Body mass index and the diagnosis of endometriosis: findings from a national data linkage cohort study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2022;16(3):235–41. DOI: 10.1016/j.orcp.2022.04.002
- Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2011;17(2):159–70. DOI: 10.1093/humupd/dmq042
- Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M.C. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011;26(8):2028–35. DOI: 10.1093/humrep/der156
- Moura A.P.C., Ribeiro H.S.A.A., Bernardo W.M., Simões R. et al. Accuracy of transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *PLoS One.* 2019;14(8):e0221499]. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214842. DOI: 10.1371/journal.pone.0214842
- Chowdry P., Stone K., Ma T., Readman E. et al. Multicentre retrospective study to assess diagnostic accuracy of ultrasound for superficial endometriosis — are we any closer? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2019;59(2):279–84. DOI: 10.1111/ajo.12911
- Guo C., Zhang C. Platelet-to-lymphocyte ratio and CA125 level as a combined biomarker for diagnosing endometriosis and predicting pelvic adhesion severity. *Front. Oncol.* 2022;12:896152. DOI: 10.3389/fonc.2022.896152
- Xue Y.H., You L.T., Ting H.F., Chen Y.W. et al. Increased risk of rheumatoid arthritis among patients with endometriosis: a nationwide population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3326–33. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa784
- Kusunoki M., Fujiwara Y., Komohara Y., Imamura Y. et al. Hemoglobin-induced continuous activation of macrophages in endometriotic cysts: a potential mechanism of endometriosis development and carcinogenesis. *Med. Mol. Morphol.* 2021;54(2):122–32. DOI: 10.1007/s00795-020-00272-4
- Chapron C., Marcellin L., Borghese B., Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(11):666–82. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z
- Kitajima M., Khan K.N., Harada A., Taniguchi K. et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2018;10(1):92–102. DOI: 10.2741/e810
- Muzii L., Galati G., Di Tucci C., Di Felicianantonio M. et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(1):81–3. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640199
- Králičková M., Laganà A.S., Ghezzi F., Vetvicka V. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;301(1):1–10. DOI: 10.1007/s00404-019-05358-8
- Pejovic T., Thisted S., White M., Nezhat F.R. Endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC). *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1242:73–87. DOI: 10.1007/978-3-030-38474-6\_5
- Khan K.N., Fujishita A., Koshiba A., Kuroboshi H. et al. Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. *Reprod. Biomed. Online.* 2019;39(2):343–53. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.03.210
- Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., Abrão M.S. et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum. Reprod. Update.* 2020;26(3):392–411. DOI: 10.1093/humupd/dmz049
- Tellum T., Nygaard S., Lieng M. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: a structured review and meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020;27(2):408–18.e3. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.11.001
- Saraswat L., Ayansina D., Cooper K.G., Bhattacharya S. et al. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG.* 2018;125(1):64–72. DOI: 10.1111/1471-0528.14793
- Edi R., Cheng T. Endometriosis: evaluation and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2022;106(4):397–404.
- Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A. et al. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;51:68–91. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015

33. Piacenti I., Viscardi M.F., Masciullo L., Sangiuliano C. et al. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecol. Endocrinol.* 2021;37(5):471–5. DOI: 10.1080/09513590.2021.1892632
34. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil. Steril.* 2017;107(3):533–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003
35. Murji A., Biberoğlu K., Leng J., Mueller M.D. et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020;36(5):895–907. DOI: 10.1080/03007995.2020.1744120
36. Hughes G.C., Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10(12):740–51. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.144
37. Collins M.K., McCutcheon C.R., Petroff M.G. Impact of estrogen and progesterone on immune cells and host-pathogen interactions in the lower female reproductive tract. *J. Immunol.* 2022;209(8):1437–49. DOI: 10.4049/jimmunol.2200454
38. Moulton V.R. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front. Immunol.* 2018;9:2279. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02279
39. Liu Y., Wang J., Zhang X. An update on the multifaceted role of NF-kappa B in endometriosis. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(11):4400–13. DOI: 10.7150/ijbs.72707
40. Mita S., Shimizu Y., Notsu T., Imada K. et al. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil. Steril.* 2011;96(6):1485–9.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.040
41. Arosh J.A., Sivakumar K.K., Lee J., Banu S.K. Effects of selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 on the miRNA profile in endometriosis. *Mol. Cell Endocrinol.* 2022;558:111728. DOI: 10.1016/j.mce.2022.111728
42. Koshiba A., Mori T., Okimura H., Akiyama K. et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018;44(10):1970–6. DOI: 10.1111/jog.13725
43. Lee J.H., Song J.Y., Yi K.W., Lee S.R. et al. Effectiveness of dienogest for treatment of recurrent endometriosis: multicenter data. *Reprod. Sci.* 2018;25(10):1515–22. DOI: 10.1177/1933719118779733
44. Vignali M., Belloni G.M., Pietropaolo G., Barbasetti Di Prun A. et al. Effect of dienogest therapy on the size of the endometrioma. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(8):723–7. DOI: 10.1080/09513590.2020.1725965
45. Del Pup L., Berretta M. As dienogest effectively suppress could it also reduce endometriosis associated ovarian cancers? A further motivation for long-term medical treatment. *World Cancer Res. J.* 2015;2(2):e526.
46. Vannuccini S., Luisi S., Tosti C., Sorbi F. et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2018;109(3):398–405. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013
47. Ota I., Taniguchi F., Ota Y., Nagata H. et al. A controlled clinical trial comparing potent progestins, LNG-IUS and dienogest, for the treatment of women with adenomyosis. *Reprod. Med. Biol.* 2021;20(4):427–34. DOI: 10.1002/rmb2.12408
48. Yang S., Liu Y., Wen J., Sun Y. et al. Clinical efficacy of dienogest versus levonorgestrel-releasing intrauterine system for adenomyosis. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2022;2022:1995472. DOI: 10.1155/2022/1995472
49. Green I.C., Burnett T., Famuyide A. Persistent pelvic pain in patients with endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2022;65(4):775–85. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000712 

Поступила / Received: 27.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 14.04.2023





# Локальная гормональная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома

С.В. Юренева<sup>1</sup> ✉, Г.Ю. Кнорринг<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обоснование целесообразности и безопасности локальной гормональной терапии эстрогенами в климактерическом периоде при генитоуринарном менопаузальном синдроме.

**Общие положения.** Общее старение населения приводит к росту числа женщин, сталкивающихся с проблемами климактерического периода, которые связаны с постепенным снижением и выключением функции яичников и прекращением выработки эстрогенов яичниками. Локальные изменения на уровне органов малого таза (уретры, мочевого пузыря, влагалища) описываются как генитоуринарный менопаузальный синдром. К важнейшим методам лечения синдрома относят локальную гормонотерапию эстрогенами, среди которых заслуживает внимания эстриол ввиду его специфического целенаправленного действия и отсутствия пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы. Использование эстриола решает многие проблемы, обусловленные эстрогенной недостаточностью: минимизирует или устраняет диспареунию, сухость и зуд во влагалище и нижних отделах мочеполового тракта, нарушения мочеиспускания, недержание мочи, а также рецидивирующие вульвовагинит и цистит.

**Заключение.** Доказано, что локальное применение эстриола эффективно и безопасно при лечении генитоуринарного менопаузального синдрома. При выборе конкретного препарата следует ориентироваться на доказательную базу лекарственного средства, форму доставки и фармакологические особенности, включающие подготовку основного действующего вещества, а также вспомогательные компоненты, вносящие свой вклад в итоговую эффективность и безопасность.

**Ключевые слова:** генитоуринарный синдром, менопауза, эстриол, микронизация.

**Для цитирования:** Юренева С.В., Кнорринг Г.Ю. Локальная гормональная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома. Доктор.Ру. 2023;22(5):95–100. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-95-100

## Local Hormonal Therapy for Genitourinary Menopausal Syndrome

S.V. Yureneva<sup>1</sup> ✉, G.Yu. Knorring<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20 Delegatskaya St., build. 1, Moscow, Russian Federation 127473

## ABSTRACT

**Aim:** To justify the viability and safety of local hormonal therapy with oestrogens in genitourinary syndrome of menopause.

**Key points.** The overall ageing of the population results in an increased number of women who have problems during menopause associated with gradual reduction and switching-off of ovarian function and cessation of oestrogen generation by ovaries. Local changes at the pelvic level (urethra, bladder, vagina) are described as genitourinary syndrome of menopause. The most effective therapies for the syndrome include local hormonal therapy with oestrogens, including oestriol which is of interest due to its specific targeted action and lack of proliferative effect on endometrium and mammary glands. The use of oestriol eliminates a number of problems caused by oestrogen insufficiency: it minimises or eliminates dyspareunia, dryness and itching in vagina and lower section of the urogenital tract, inappropriate urination, enuresis, and recurring vulvovaginitis and cystitis.

**Conclusion.** It has been proven that the local use of oestriol is efficient and safe for the management of genitourinary syndrome of menopause. The selection of a specific medicinal product should be evidence-based and should take into account the route of administration and pharmacological properties, including preparation of the active ingredient, and excipients contributing to the overall efficiency and safety.

**Keywords:** genitourinary syndrome, menopause, estriol, micronization.

**For citation:** Yureneva S.V., Knorring G.Yu. Local hormonal therapy for genitourinary menopausal syndrome. Doctor.Ru. 2023;22(5):95–100. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-95-100

Развитие современной медицины, достижения цивилизации привели к существенному росту продолжительности жизни, увеличению популяции пожилых людей и нарастанию частоты возраст-ассоциированных заболеваний и состояний [1, 2]. В большинстве развитых стран мира продолжительность жизни женщин после 50 лет

составляет от 27 до 32 лет, таким образом, почти треть своей жизни женщина пребывает в состоянии дефицита женских половых гормонов.

В Российской Федерации популяция женщин перименопаузального и постменопаузального возраста превышает 21 млн, и число их возрастает [3, 4]. Согласно данным Всемирной

✉ Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — E-mail: syureneva@gmail.com



организации здравоохранения, средний возраст наступления менопаузы у женщин в мире — примерно 48,8 года, в РФ — от 49 до 51 года [4]<sup>1</sup>.

Конечно, постменопаузу нельзя считать заболеванием, однако нарушение гормонального гомеостаза в организме женщины приводит к серьезной трансформации различных функций организма: меняются активность отдельных структур центральной нервной системы и регуляция вегетативной нервной системы, ускоряется развитие заболеваний сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем, появляются атрофические изменения в структурах мочеполовой системы [4, 5]<sup>2</sup>.

Урогенитальные расстройства на фоне климактерического угасания описывают терминами «вульвовагинальная атрофия» (ВВА), «генитоуринарная атрофия», ксероз влагалища и т. п. В 2013 году был предложен термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС), более точно отражающий спектр последствий эстрогенодефицита в урогенитальном тракте, способствующих манифестации вагинальных симптомов и симптомов, связанных с мочевым пузырем, в постменопаузе [3, 6]. ГУМС существенно снижает качество жизни женщин: большинство пациенток с симптомами ВВА полностью прекращают половую жизнь (58%) и избегают интимной близости (55%). Возникающие нарушения мочеиспускания также изменяют повседневную активность, ухудшают сон и могут привести к социальной изоляции и потере чувства собственного достоинства [3, 4, 6].

Гипоэстрогенные состояния способны вызывать симптомы ГУМС (симптоматической ВВА) у женщин любого возраста [4, 6]. Развитие ВВА у женщин репродуктивного возраста возможно в следующих ситуациях: двусторонняя овариэктомия, преждевременная недостаточность яичников, другие состояния, ассоциированные с гипоэстрогенией (например, аменорея в период лактации, функциональная гипоталамическая аменорея, аменорея на фоне гиперпролактинемии, после лечения онкологических заболеваний, в т. ч. лучевой терапии органов малого таза, химиотерапии и гормон-депривационной терапии) [6, 7]. Женщины с индуцированной/ятрогенной менопаузой жалуются на большее количество симптомов ГУМС и более тяжелую сексуальную дисфункцию, чем их сверстницы с естественным наступлением менопаузы [6–9].

## ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Эстрогены признают ведущими регуляторами морфофункционального состояния органов малого таза, влагалища и нижних мочевыводящих путей [3, 4, 10]. Рецепторы эстрогенов обнаружены в слизистой оболочке и мышечных слоях стенки влагалища, эпителиальной, соединительной, мышечной тканях и сосудистых структурах уретры, в детрузоре мочевого пузыря, в мышцах тазового дна, в круглой связке матки и других соединительнотканых структурах малого таза [10, 11]. Таким образом, можно утверждать, что практически нет ни одного органа мочеполовой системы женщины, на котором не отразилось бы уменьшение уровней половых гормонов. Одной из самых чувствительных тканей следует признать слизистую оболочку влагалища.

Снижение выработки эстрогенов и падение их концентраций в крови и тканях замедляет пролиферативные про-

цессы в эпителии влагалищной стенки [3, 6, 8]. Это приводит к истончению слоев многослойного плоского эпителия, также постепенно снижается их количество, сами клетки уменьшаются в размерах. Со временем падает выработка гликогена клетками промежуточного слоя.

Поскольку гликоген является субстратом для лактобацилл, выделяющих молочную кислоту, снижение его продукции приводит к повышению pH влагалищного секрета. Значительное уменьшение общей бактериальной массы за счет лактобацилл вплоть до их полного исчезновения и замещения условно-патогенной грамотрицательной микрофлорой вызывает возрастание pH влагалищного секрета, нарушает естественную иммунологическую защиту влагалища и становится главной причиной вторичных воспалительных процессов и рецидивирующих инфекций влагалища и мочевыводящих путей. При восхождении инфекции возможно развитие рецидивирующих циститов и уретритов [6, 12, 13].

Эстрогенный дефицит приводит к ухудшению кровообращения в органах малого таза и, как следствие, к ишемии тканей мочеполовой системы. Уменьшаются диаметр артерий влагалища и количество мелких сосудов, истончаются их стенки, что ведет к снижению трансудации. Аналогичные изменения отмечаются в венах и венозных сплетениях влагалища, располагающихся субэпителиально.

Эстроген-зависимым является синтез в стенках влагалища вазоактивного интерстициального полипептида, активного вазодилатора, влияющего на состояние сосудистых сплетений [14, 15]. Важным фактором признана зависимость состояния соединительной ткани, в частности коллагена и межклеточного матрикса, от уровня эстрогенов.

На фоне гипоэстрогении происходят дегенеративные изменения скелетной мускулатуры мышц тазового дна, что может приводить к пролапсу тазовых органов [14–17].

Таким образом, уменьшение концентраций гормонов оказывает существенное влияние и на местном уровне вызывает множество патологических состояний, имеющих клиническое значение и снижающих качество жизни женщины [1, 3, 5, 12].

## ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТОУРИНАРНЫМ МЕНОПАУЗАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

К сожалению, не более 10% женщин в возрасте 55–80 лет с симптомами ГУМС обращаются к врачам акушерам-гинекологам или урологам, т. е. абсолютное большинство женщин не получают никакой помощи [4, 18]. Более 65% пациенток в постменопаузе с жалобами на ВВА не удовлетворены проведенным лечением [3–5].

ВВА может проявляться разнообразными симптомами, маскирующимися воспалительные, хирургические, психологические заболевания, что требует привлечения специалистов разного профиля — гинекологов, урологов, инфекционистов, онкологов и т. п. При этом подчеркивается, что среди способов решения таких мультидисциплинарных проблем — восстановление и поддержание достаточных уровней эстрогенов в тканях мочевыводящих и половых путей в рамках не столько терапевтической, сколько поддерживающей и профилактической помощи [3–5, 13, 17–20]<sup>3</sup>.

Клинический протокол Международного общества по менопаузе (2016) указывает, что применение системной

<sup>1</sup> WHO. World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Sustainable development goals. 2016.

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Там же.

менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при всех ее достоинствах в предотвращении системных проявлений менопаузы не предупреждает развитие, например, недержания мочи и других симптомов ГУМС, и она не имеет преимуществ перед низкодозированными топическими препаратами эстрогенов при ведении пациенток с урогенитальной атрофией или рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (уровень доказательности В) [21]. Лечение нужно начинать как можно раньше, прежде чем произойдут необратимые атрофические изменения, и его следует продолжать долго для сохранения полученных преимуществ (уровень доказательности В) [21].

Среди исследованных средств локальной терапии эстрогенами наибольшей популярностью в силу доказанности эффектов и высокой безопасности пользуется эстроген эстриол [3, 4, 6, 9, 12]. Многочисленными исследованиями доказано, что эстриол, применяемый вагинально, обеспечивает строго местное селективное воздействие на влагалище, вульву, шейку матки, уретру, практически не давая системных эффектов [12, 13, 15, 17, 22]. Он стимулирует пролиферацию и созревание вагинального эпителия, способствует высвобождению гликогена и оптимизации pH влагалища, улучшает состояние вагинальной флоры и локальный иммунитет [23, 24].

Максимальная абсорбция эстриола отмечается в первые 2–3 недели после начала терапии, после чего снижается и в дальнейшем соответствует менопаузальным значениям [25]. При длительном применении эстриол дает минимальный, клинически незначимый системный эффект. Показано, что на фоне терапии эстриолом уровни эстрадиола, эстрона и эстриола в крови соответствовали постменопаузальным значениям [26].

Эстриол является конечным продуктом метаболизма и не преобразуется в более активные эстрогены, такие как эстрадиол или эстрон [27–29]. Терапия эстриолом не требует дополнительного назначения гестагена, поскольку не оказывает пролиферативное действие на эндометрий [6, 28, 29]. В двух крупномасштабных многолетних наблюдательных исследованиях не зафиксировано повышение риска рака эндометрия, яичников и молочных желез [30, 31].

Европейский протокол (2020) признает эстрогены «золотым стандартом» терапии ГУМС в менопаузе, а также при умеренной и тяжелой ВВА у женщин в постменопаузе, в том числе в сочетании с негормональными методами лечения [20]. Российские клинические протоколы и международные клинические рекомендации подчеркивают преимущество интравагинально вводимого эстриола перед системной МГТ в лечении ГУМС у женщин в пери- и ранней постменопаузе [9, 13, 32, 33]. Эффективность и оптимальные дозы эстриола оценены в многолетних рандомизированных исследованиях и метаанализах [34–39]. Отечественный протокол (2020) рекомендуемым методом лечения предлагает считать при отсутствии противопоказаний локальную гормональную терапию [33]:

- эстриол 1 мг/г (крем вагинальный) вводится интравагинально по 1 дозе (0,5 мг) ежедневно в течение 2–4 нед, затем доза снижается до 2 введений в неделю (поддерживающая терапия);
- эстриол 0,5 мг (1 суппозиторий в сутки) в течение первых 2–4 нед с последующим постепенным снижением дозы в соответствии с облегчением симптомов до достижения поддерживающей дозы (т. е. 1 суппозиторий 2 раза в неделю) на постоянной основе.

Важно отметить, что при прекращении лечения симптомы возвращаются [3, 26, 33]. При назначении терапии

эстриолом отсутствуют возрастные ограничения, что крайне важно учитывать.

Клинические рекомендации National Institute of Health and Care Excellence (2016) также подчеркивают, что «интравагинальный эстроген можно использовать столько, сколько нужно» [40].

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ НЮАНСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ЭСТРОГЕНОВ

Применение гормональных препаратов требует от фармацевтической науки точного и предсказуемого результата, что тесно связано с вопросами биодоступности. Важный биофармацевтический аспект — лекарственное вещество в препарате должно иметь оптимальный размер частиц, от которого зависят его биодоступность и терапевтическое действие. Один из способов улучшения доставки труднорастворимых молекул — микронизация, отработанная и для локальных форм гормональных препаратов, в частности эстриола [41, 42].

Микронизация придает лекарственным веществам важнейшее свойство — повышение биодоступности. Биодоступность лекарственного средства определяется как скорость и степень, с которой растворенное лекарство поглощается и становится доступным для реализации целевого механизма действия [43]. Микронизация позволяет повысить фармацевтическую доступность лекарственных средств как в форме суппозитория, так и в других лекарственных формах. Это подтверждает зависимость растворимости и, возможно, всасывания препаратов от степени их измельченности [44, 45].

Среди препаратов микронизированного эстриола для вагинального введения, зарегистрированных в России для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих и половых путей, связанной с дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе, следует отметить Овестин (Aspen Bad Oldesloe GmbH, Германия), выпускаемый в форме вагинального крема (1 мг/г, 15 г, с калиброванным аппликатором) и Овестин (Iuniter Indastris, Gannat, Франция), выпускаемый в форме суппозитория (0,5 мг).

Важным достоинством Овестина является использование в составе основы для суппозитория витепсолола — смеси триглицеридов природных пищевых жирных кислот (С 12–18) с небольшим количеством моно- и диглицеридов тех же кислот. Данная основа обеспечивает оптимальные характеристики доставки действующего вещества [46], а также улучшает результаты применения препарата [47]. Достоинство Овестина в форме вагинального крема — отсутствие во вспомогательных веществах этилового спирта, который фармакологически неиндифферентен и оказывает местное действие [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эстриол при интравагинальном использовании оказывает множество воздействий на ткани и органы, страдающие от дефицита эстрогенов в различные возрастные периоды женщины:

- активизация процессов обновления клеток эпителия влагалища и уретры;
- созревание эпителия, нормализация pH за счет активности собственной микрофлоры;
- увеличение содержания коллагена в соединительной ткани влагалища и уретры.

Применение вагинального эстриола характеризуется:

- возможностью назначения женщинам в возрасте старше 60 лет;
- отсутствием ограничений для перерывов и возобновления применения этих препаратов;



- совместимостью гормональных препаратов с лубрикантами и другими средствами;
- доказанным положительным эффектом локальной гормонотерапии при комплексе симптомов ГУМС, а также при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии [9, 13, 33]<sup>4</sup>.

Тактика применения местных форм эстрогенов отражена в следующих клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации:

- «Менопауза и климактерическое состояние у женщины»: рекомендуется назначение локальной/системной МГТ женщинам для купирования проявлений ГУМС<sup>5</sup>;
- «Недержание мочи»: рекомендуется для уменьшения выраженности недержания мочи назначать пациенткам постменопаузального возраста вагинальную терапию

эстриолом (в виде лекарственных форм для местного применения) при наличии симптомов ВВА<sup>6</sup>;

- «Цистит у женщин»: при рецидивирующем (хроническом) цистите у женщин в постменопаузе рекомендуется назначение вагинальной эстроген-заместительной терапии для уменьшения выраженности симптомов и повышения качества жизни в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата<sup>7</sup>;
- «Выпадение женских половых органов»: всем пациенткам с пролапсом тазовых органов и атрофией слизистой влагалища рекомендовано использование локальных форм эстрогенов для улучшения трофики и кровообращения, репаративно-регенеративных свойств слизистой влагалища<sup>8</sup>.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Юренева С.В. — разработка концепции статьи, утверждение финальной версии; Кнорринг Г.Ю. — обработка источников литературы, подготовка рукописи, коррекция, утверждение финальной версии.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Yureneva, S.V. — development of the concept of the article, approval of the final version; Knorring, G.Yu. — processing of literature sources, preparation of the manuscript, correction, approval of the final version.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interests.

## Финансирование / Funding source

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании ООО «Аспен Хэлс», однако это не оказало влияния на мнение авторов.  
The article has been funded by the financial support from Aspen Khels LLC; however, it has not influenced the authors' own opinions.

## Об авторах / About the authors

Юренева Светлана Владимировна / Yureneva, S.V. — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института онкогинекологии и маммологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-9149. <http://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: [syureneva@gmail.com](mailto:syureneva@gmail.com)  
Кнорринг Герман Юрьевич / Knorring, G.Yu. — к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 1674-4747. <http://orcid.org/0000-0003-4391-2889>. E-mail: [knorring@mail.ru](mailto:knorring@mail.ru)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ткачева О.Н., Доброхотова Ю.Э., Дудинская Е.Н., Котовская Ю.В. и др. Профилактика преждевременного старения у женщин. Методические рекомендации. М.; 2018. 52 с. Tkacheva O.N., Dobrokhotova Yu.E., Dudinskaya E.N., Kotovskaya Yu.V. et al. Prevention of early ageing in women. Methodical recommendations. M.; 2018. 52 p. (in Russian)
2. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. Огздрав: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2020;6(4):23–53. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. Demographic, social and economic effects of menopause hormonal therapy. Healthcare Management: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ. 2020;6(4):23–53. (in Russian). DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002
3. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. Гинекология. 2018;20(1):5–8. Prilepskaya V.N. Genitourinary menopausal syndrome: the potential of estriol. Gynecology. 2018;20(1):5–8. (in Russian). DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.5-8
4. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочепо-

вого тракта в постменопаузе. Проблемы эндокринологии. 2022;68(6):157–63. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopausal women. Problems of Endocrinology. 2022;68(6):157–63. (in Russian). DOI: 10.14341/probl13198

5. Серов В.Н., Жаров Е.В., Перепанова Т.С., Хазан П.Л. и др. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. М.; 2008. Serov V.N., Zharov E.V., Perepanova T.S., Khazan P.L. et al. Modern pathogenetic therapy of urogenital disorders in postmenopausal women. M.; 2008. (in Russian)
6. Якушевская О.В. Менопауза и генитоуринарное здоровье: оптимальная поддержка и коррекция нарушений. Медицинский совет. 2022;16:136–41. Yakushevskaya O.V. Menopause and genitourinary health: optimal support and correction of disorders. Medical Council. 2022;16:136–41. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-16-1
7. Maciejewska-Jeske M., Szeliga A., Męczekalski B. Consequences of premature ovarian insufficiency on women's sexual health. Prz. Menopauzalny. 2018;17(3):127–30. DOI: 10.5114/pm.2018.78557
8. Kershaw V., Jha S. Female sexual dysfunction. Obstet. Gynecol. 2022;24(1):12–23. DOI: 10.1111/tog.12778

<sup>4</sup> Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.; 2021. 85 с.

<sup>5</sup> Там же.

<sup>6</sup> Недержание мочи. Клинические рекомендации. М.; 2020. 41 с.

<sup>7</sup> Цистит у женщин. Клинические рекомендации. М.; 2021. 28 с.

<sup>8</sup> Выпадение женских половых органов. Клинические рекомендации. М.; 2021. 49 с.

9. Серов В.Н., Жаров Е.В. Терапия больных с урогенитальными расстройствами после хирургической менопаузы. *Акушерство и гинекология*. 2011;7(2):73–7. Serov V.N., Zharov E.V. Therapy for urogenital disorders after surgical menopause. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;7(2):73–7. (in Russian)
10. Nappi R.E., Palacios S., Bruyniks N., Particco M. et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–91. DOI: 10.1097/gme.0000000000001260
11. Shifren J.L. Genitourinary syndrome of menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2018;61(3):508–16. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000380
12. Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(3):227–38. Makatsariya A.D., Blinov D.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(3):227–38. (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238
13. Кулаков В.И., Вихляева Е.М., ред. Менопаузальный синдром. Клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия. М.; 1996. 66 с. Kulakov V.I., Vikhlyeva E.M., eds. Menopausal syndrome. Clinic, diagnosis, prevention and hormone replacement therapy. M.; 1996. 66 p. (in Russian)
14. Салимова Л.Я., Шалаев О.Н., Парсаданян С.А., Омарова Р.З. Диагностическая значимость дополнительных инструментальных методов обследования пациенток с пролапсом гениталий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013;55:164–9. Salimova L.Ya., Shalaev O.N., Parsadanyan S.A., Omarova R.Z. Diagnostic significance of additional instrumental methods of examination of patients with pelvic organ prolapse. *Bulletin of Peoples' Friendship University. Series "Medicine"*. 2013;55:164–9. (in Russian)
15. Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Профилактика развития эстрогензависимых осложнений в предоперационной подготовке женщин с пролапсом гениталий, стрессовым недержанием мочи. *Медицинский совет*. 2016;2:96–9. Apresyan S.V., Dimitrova V. I., Slyusareva O.A. Prevention of complications of estrogen-dependent complications in preoperative preparation of women with genital prolapse and stress urinary incontinence. *Medical Council*. 2016;2:96–9. (in Russian). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-2-96-99
16. Сухих Г.Т., Данилов А.Ю., Боташева Д.А. Роль иммуногистохимических и генетических факторов в уточнении этиологии и патогенеза пролапса гениталий у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(2):47–50. Sukhikh G.T., Danilov A.Yu., Botasheva D.A. Role of immunohistochemical and genetic factors in specifying the etiology and pathogenesis of genital prolapse in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(2):47–50. (in Russian)
17. Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С., Ильина И.Ю., Слободянюк Б.А. и др. Влияние эстриола на обмен коллагена в слизистой оболочке влагалища после пластической операции у пациенток послеродового периода. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;82(8):17–21. Dobrokhotova Yu.E., Nagieva T.S., Il'ina I.Yu., Slobodyanyuk B.A. et al. Estriol effect on vaginal mucosa collagen turnover in postpartum women after plastic surgery. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019;82(8):17–21. (in Russian). DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-8-17-21
18. Panay N., Palacios S., Bruyniks N., Particco M. et al. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124(4):55–61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.013
19. Calleja-Agius J., Brincat M.P. Urogenital atrophy. *Climacteric*. 2009;12(4):279–85. DOI: 10.1080/13697130902814751
20. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D. et al. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus*. 2020;12(4):e7586. DOI: 10.7759/cureus.7586
21. Baber R.J., Panay N., Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
22. Чушков Ю.В., Кузнецова И.В., Ищенко А.И. Роль местного использования эстриола в оптимизации исходов оперативного лечения опущения половых органов у пациенток в пери- и постменопаузе. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;19:24–8. Chushkov Yu.V., Kuznetsova I.V., Ishchenko A.I. A role for topical administration of estriol in optimizing outcome of surgical treatment in peri- and postmenopausal patients with female genital prolapse. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;19:24–8. (in Russian)
23. Gliniewicz K., Schneider G.M., Ridenhour B.J., Williams C.J. et al. Comparison of the vaginal microbiomes of premenopausal and postmenopausal women. *Front. Microbiol.* 2019;10:193. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00193
24. Ali E.S., Mangold C., Peiris A.N. Estriol: emerging clinical benefits. *Menopause*. 2017;24(9):1081–5. DOI: 10.1097/GME.0000000000000855
25. Dorr M.B., Nelson A.L., Mayer P.R., Ranganath R.P. et al. Plasma estrogen concentrations after oral and vaginal estrogen administration in women with atrophic vaginitis. *Fertil. Steril.* 2010;94(6):2365–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.076
26. Te West N.I.D., Day R.O., Hiley B., White C. et al. Estriol serum levels in new and chronic users of vaginal estriol cream: a prospective observational study. *NeuroUrol. Urodyn.* 2020;39(4):1137–44. DOI: 10.1002/nau.24331
27. Boron W.F., Boulpaep E.L. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. Elsevier — Saunders; 2003. 1300 p.
28. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005;8(suppl.1):3–63. DOI: 10.1080/13697130500148875
29. Punnonen R., Vilks S., Grönroos M., Rauramo L. The vaginal absorption of oestrogens in postmenopausal women. *Maturitas*. 1980;2(4):321–6. DOI: 10.1016/0378-5122(80)90034-1
30. Bhupathiraju S.N., Grodstein F., Stampfer M.J., Willett W.C. et al. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause*. 2018;26(6):603–10. DOI: 10.1097/GME.0000000000001284
31. Crandall C.J., Hovey K.M., Andrews C.A., Chlebowski R.T. et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11–20. DOI: 10.1097/GME.0000000000000956
32. Hirschberg A.L., Bitzer J., Cano A., Ceausu I. et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021;148:55–61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.04.005
33. Аполихина И.А., Юренева С.В., Малышкина Д.А. Генитоуринарный менопаузальный синдром: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство и гинекология*. 2020;12(прил.):4–8. Apolikhina I.A., Yureneva S.V., Malyskhina D.A. Genitourinary syndrome of menopause: contemporary approaches to diagnosis and management. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;12(suppl.):4–8. (in Russian)
34. Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., Particco M. et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286–91. DOI: 10.1080/13697137.2018.1446930
35. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–92. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609
36. Rueda C., Osorio A.M., Avellaneda A.C., Pinzón C.E. et al. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017;20(4):321–30. DOI: 10.1080/13697137.2017.1329291
37. Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016(8):CD001500. DOI: 10.1002/14651858.CD001500.pub3
38. Mension E., Alonso I., Castelo-Branco C. Genitourinary syndrome of menopause: current treatment options in breast cancer survivors —

- systematic review. *Maturitas*. 2021;143(9):47–58. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.08.010
39. Li B., Duan H., Chang Y., Wang S. Efficacy and safety of current therapies for genitourinary syndrome of menopause: a Bayesian network analysis of 29 randomized trials and 8311 patients. *Pharmacol. Res.* 2021;164(9):105360. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105360
40. Lumsden M.A., Davies M., Sarri G. Diagnosis and management of menopause. *The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) guideline*. *JAMA Intern. Med.* 2016;176(8):1205–6. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2761
41. Ковалева Ю.С., Зяблицкая Н.К. Микронизация глюкокортикоидных лекарственных препаратов и их применение в медицине. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(27):16–20. Kovaleva Yu.S., Zyblytskaya N.K. Micronization of corticosteroid drugs and their use in medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(27):16–20. (in Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-27-16-20
42. Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В., ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.; 2008. Вып. IX. 998 с. Chuchalin A.G., Belousov Yu.B., Yasnetsov V.V., eds. *Federal guidelines for the use of medicines (formular system)*. М.; 2008. Vol. IX. 998 p. (in Russian)
43. Устинов М.В., Чаплыгин А.В. Микронизация и другие способы повышения эффективности и безопасности топических препаратов в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(4):418–26. Ustinov M.V., Chaplygin A.V. *Micronization and other ways to improve the efficiency and safety of topical drugs in dermatology*. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(4):418–26. (in Russian)
44. Емшанова С.В., Абрамович Р.А., Потанина О.Г. Влияние формы и размера частиц субстанций на качество готовых лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014;2:50–63. Emshanova S.V., Abramovich R.A., Potanina O.G. *Influence form and size particles of substances on the finished dosage forms quality*. *Development and Registration of Medicines*. 2014;2:50–63. (in Russian)
45. Новиков А.Н. Возможные механизмы эндотелиотропных эффектов микронизированной очищенной фракции флавоноидов. *Наука молодых*. 2013;86–91. Novikov A.N. *Probable mechanisms of endotheliotropic effects of micronized purified fraction of flavonoids*. *Eruditio Juvenium*. 2013;86–91. (in Russian)
46. Иванова Д.Б., Салова В.Г., Козлова Ж.М. Выбор основы для вагинальных суппозиториях с противогрибковым эффектом с использованием функции желательности Харрингтона. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020;22(6):74–8. Ivanova D.B., Salova V.G., Kozlova Zh.M. *The selection of the most suitable base for antifungal suppositories using Harrington desirability function*. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"*. 2020;22(6):74–8. (in Russian). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-6-74-78
47. Панкрушева Т.А., Зубова С.Н., Медведева О.А., Нестерова А.В. и др. Суппозитории для лечения бактериального вагинита. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2004;2:249–53. Pankrusheva T.A., Zubova S.N., Medvedeva O.A., Nesterova A.V. et al. *Suppositories for the treatment of bacterial vaginitis*. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2004;2:249–53. (in Russian)
48. Березина Г.Р.; Шапошников Г.П., ред. *Вспомогательные вещества в технологии готовых лекарственных форм: учебное пособие*. Иваново; 2016 80 с. Berezina G.R.; Shaposhnikov G.P., ed. *Excipients in the technology of finished dosage forms: textbook allowance*. Иваново; 2016. 80 p. (in Russian) ■

Поступила / Received: 29.06.2023

Принята к публикации / Accepted: 05.08.2023





# Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: курс на рациональную противомикробную и противопротозную терапию

И.А. Аполихина<sup>1, 2</sup>, Д.С. Маковская<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** представить основные тенденции использования в медицине современного комбинированного препарата на основе ципрофлоксацина и орнидазола.

**Основные положения.** Препарат имеет комбинированный противомикробный и противопротозый эффекты, фармакологическое действие которого обусловлено свойствами входящих в его состав действующих компонентов: ципрофлоксацина и орнидазола. Статья описывает эффективность действия данной комбинации в отношении инфекций в гинекологической практике.

**Заключение.** Применение препарата с комбинированным действием на основе ципрофлоксацина и орнидазола демонстрирует терапевтическую эффективность в отношении большого числа урогенитальных гинекологических заболеваний. Целесообразно его применение в случае развития микст-инфекций, вагинита различной этиологии, воспалительных заболеваний органов малого таза, а также использование в качестве профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** орнидазол, ципрофлоксацин, комбинация, инфекции, микст-инфекции, воспалительные заболевания органов малого таза, инфекции, передаваемые половым путем.

**Для цитирования:** Аполихина И.А., Маковская Д.С. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: курс на рациональную противомикробную и противопротозную терапию. Доктор.Ру. 2023;22(5):101–104. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-101-104

## Infectious and Inflammatory Diseases of the Female Genital Organs: a Course Towards Rational Antimicrobial and Antiprotozoal Therapy

I.A. Apolikhina<sup>1, 2</sup>, D.S. Makovskaya<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119991

## ABSTRACT

**Aim:** to provide the key trends in the use of a modern combined medicinal product of ciprofloxacin and ornidazole.

**Key points.** The product has a combined antimicrobial and antiprotozoal effect; its pharmacological action is a result of the properties of the active ingredients — ciprofloxacin and ornidazole. The article describes the efficacy of this combination against gynaecological infections.

**Conclusion.** The use of the ciprofloxacin and ornidazole combination demonstrates therapeutic effect against a majority of urinogenital gynaecological conditions. The product is beneficial in case of concurrent infections, various vaginitis, pelvic inflammations and for prevention of post-surgery complications.

**Keywords:** ornidazole, ciprofloxacin, combination, infections, concurrent infections, pelvic inflammations, sexually transmitted infections.

**For citation:** Apolikhina I.A., Makovskaya D.S. Infectious and inflammatory diseases of the female genital organs: a course towards rational antimicrobial and antiprotozoal therapy. Doctor.Ru. 2023;22(5):101–104. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-101-104

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре гинекологической заболеваемости число пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий занимает первое место, составляя 60,4–65,0% во всем мире [1]. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин все чаще приобретают полимикробную этиологию, включая не только возбудителей инфек-

ций, передаваемых половым путем (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*), но и условно-патогенные микроорганизмы [2]. Инфекционно-воспалительные заболевания гениталий неразрывно связаны с нарушением биоценоза влагалища [3]. Среди дисбиотических заболеваний влагалища наиболее часто встречающиеся нозологические формы — неспецифический

✉ Маковская Диана Сергеевна / Makovskaya D.S. — E-mail: md.makovskaya@gmail.com



вагинит, бактериальный вагиноз, цервицит и микст-инфекции. Перечисленные заболевания представляют опасность в виде самостоятельных единиц, а также могут служить базой для формирования таких патологических состояний, как пиелонефриты, бессимптомная бактериурия, посткоитальный цистит, инфекционные осложнения хирургических вмешательств [4]. Безусловно, наблюдаемый рост микст-инфекций, характеризующихся преобладанием условно-патогенных микроорганизмов и стертой клинической картиной заболевания, формирование биопленок и появление устойчивых к антибиотикам микробов или супербактерий представляют серьезную угрозу для человеческой популяции [5]. Стратегия профилактики и лечения данных заболеваний предусматривает использование комбинированных антибактериальных и противопротозойных препаратов, имеющих определенную эффективность против основных групп возбудителей. В настоящий момент большинство препаратов имеют расширенный спектр действия, что удобно в лечении смешанных и тяжелых инфекций гинекологического профиля [4].

В последние годы развития медицины интерес производителей лекарственных препаратов лежит в создании средств, содержащих два или более действующих вещества в одной лекарственной форме. Большинство исследований показывают преимущество комбинации лекарственных средств по сравнению с монопрепаратами. Использование этиотропных препаратов, эффективных против одной группы микроорганизмов, может стать причиной развития суперинфекции вследствие лекарственной коррекции, конкурентных взаимоотношений или развития устойчивости к препаратам. Комбинированные лекарственные средства отличаются большей эффективностью действия, быстрым наступлением желательного эффекта, отсутствием явных побочных эффектов и лучшей переносимостью компонентов. Кроме того, данные препараты отличаются упрощением схемы приема и удобством применения [4, 6].

Один из таких препаратов — Симпразол® — представляет собой комбинированный препарат противомикробного и противопротозойного спектра действия. Основными компонентами являются орнидазол и цiproфлоксацин. Показаниями к применению данного препарата служат смешанные бактериальные инфекции, вызванные чувствительными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами в комбинации с анаэробными микроорганизмами и/или простейшими; инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза.

Находящийся в составе препарата цiproфлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Его бактерицидное действие обусловлено угнетением ДНК-гидазы микроорганизмов, вследствие чего ингибируется синтез бактериальной ДНК. Поскольку действие цiproфлоксацина не распространяется на простейшие микроорганизмы, необходимо было дополнить спектр действия данного лекарственного средства противопротозойным препаратом. Орнидазол является активным производным 5-нитроимидазола и имеет высокую эффективность в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, а также некоторых анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* spp.,

*Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., и анаэробных кокков *Peptostreptococcus* spp. и *Peptococcus* spp. [7].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов, а также Центра по контролю и профилактике заболеваний США в качестве монотерапии препараты группы фторхинолонов рекомендованы для лечения хламидийной инфекции перорально по схеме: левофлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней, либо офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки перорально 7 дней [8, 9]. Для лечения инфекций, вызванных *M. genitalium*, рекомендован пероральный прием моксифлоксацина 400 мг 1 раз в день в течение 7–10 дней [10]. Производные 5-нитроимидазола при пероральном приеме по схеме: метронидазол 500 мг 2 раза в сутки 7 дней являются первой линией терапии бактериального вагиноза и урогенитального трихомониаза<sup>1</sup> [11].

T. Inceboz и соавт. сравнили эффективность орнидазола, метронидазола и цiproфлоксацина на трофозоиты *Trichomonas vaginalis in vitro* и установили, что орнидазол является наиболее эффективным препаратом с точки зрения минимальных ингибирующих концентраций. Цiproфлоксацин также показал свою эффективность и цитотоксическое действие на трофозоиты *T. vaginalis*, но в меньшей степени [12].

Появление в медицине комбинированного препарата позволило удачно сопоставить действие двух вышеуказанных лекарственных форм, что привело к улучшению эффективности лечения урогенитальных инфекций различной этиологии. Так, комбинация цiproфлоксацин (500 мг) + орнидазол (500 мг) активно используется для лечения неосложненного сальпингоофорита и хронических форм воспаления придатков матки [4, 13].

Выбор в пользу средств комбинированных антибактериальных и противопротозойных препаратов также обусловлен ростом микст-инфекций. Согласно Клиническим рекомендациям 2021 г. по лечению ВЗОМТ рекомендуется проводить терапию антибактериальными препаратами эмпирически с охватом всего спектра вероятных возбудителей с предварительным проведением культурального исследования для последующей коррекции (при неэффективности лечения) [14]. Рекомендации по режимам антибактериальной терапии при ВЗОМТ варьируют в разных странах, но основные принципы лечения являются общепринятыми. Следует обеспечить элиминацию всего спектра возможных возбудителей (гонококков, хламидий, генитальной микоплазмы, грамотрицательной кишечной микрофлоры, грамположительных аэробов, анаэробов и др.) [8, 15]. Применение комбинированного препарата в данном случае считается патогенетически обоснованным в борьбе со смешанными инфекционно-воспалительными заболеваниями.

По данным результатов клинических исследований, эффективность комбинации цiproфлоксацин 500 мг + орнидазол 500 мг установлена на 34 больных (19 мужчин и 15 женщин) в возрасте 19–53 лет (в среднем 38,0 ± 3,4 года) с урогенитальным хламидиозом. Клиническими проявлениями хламидиоза у женщин были неприятные ощущения во влагалище: зуд, жжение — у 6 (40%) больных, выделения слизисто-гнойного характера — у 4 (26,7%), дизурические расстройства при мочеиспускании — у 2 (13,3%), боли внизу живота, в пояснице — у 3 (20%). В процессе

<sup>1</sup> Government of Canada. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections — Management and treatment of specific syndromes — Pelvic Inflammatory Disease. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sti-associated-syndromes/pelvic-inflammatory-disease.html>

обследования у 5 больных выявлена хламидийная инфекция; у 7 — ассоциация хламидий с уреаплазмами, из них у 3 больных в ассоциации с трихомонадами и у 2 больных — с гонококками; у 13 — ассоциация хламидий с микоплазмами, из них у 4 — ассоциация хламидий с трихомонадами; у 9 — ассоциация хламидий с гарднереллами, из них у 2 — в ассоциации с трихомонадами и уреаплазмами. В процессе лечения препарат обеспечивал быстрый клинический эффект. Болевые ощущения уменьшились у 4 (80,0%) обследованных на 6–7-е сутки лечения, дизурические явления исчезли у 6 (85,7%) больных, выделения из уретры к 7-му дню лечения ликвидированы у 8 (80,0%) пациентов. Из 10 больных, у которых до лечения наблюдались жжение или зуд в уретре и во влагалище к 5–7-му дню после приема препарата эти симптомы исчезли у 9 (90,0%) больных. Гиперемия наружного отверстия уретры разной степени выраженности через 3 дня исчезла у 1 (50%) больного, через 7 дней — у 2 (100%) [16].

Эффективность комбинации орнидазола и цiproфлоксацина оценивалась в многочисленных исследованиях, в которых проводили анализ роли комбинированных препаратов в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологической практике. Б.Г. Коган и соавт. провели обследование и лечение 50 больных с различной локализацией воспалительного процесса в женских половых органах: с хроническим эндоцервицитом в стадии обострения (n = 27), хроническим аднекситом в стадии обострения (n = 23). У всех больных выявлены ассоциации возбудителей: смешанные бактериальные (в различных комбинациях) — у 21 (42,0%), хламидийно-бактериальные — у 6 (12,0%), микоплазмы и бактерии — у 18 (36,0%), хламидии, микоплазмы и бактерии — у 2 (4,0%), трихомонады и бактерии — у 2 (4,0%), трихомонады, хламидии и бактерии — у 1 (2%). Лечение проводилось комбинированным антибактериальным препаратом, содержащим цiproфлоксацин (582 мг) и орнидазол (500 мг) по схеме: 1 таблетка 2 раза в сутки каждые 12 ч. После клинического улучшения лечение по данной схеме продолжалось не менее 2–3 сут. Частота клинического выздоровления в исследуемой группе составила 100%, частота элиминации выявленных возбудителей (ассоциаций хламидий, микоплазм, трихомонад, сапрофитной флоры) при контрольных исследованиях — 92,0% [15].

В исследовании В.Ф. Беженаря и соавт. проведен сравнительный анализ лечения дисбиотических заболеваний влагалища комбинированным препаратом, содержащим цiproфлоксацин (500 мг) и орнидазол (500 мг), с комбинацией монопрепаратов в аналогичной дозировке. В исследование были включены 64 пациентки с диагнозами: бактериаль-

ный вагиноз, неспецифический вагинит или «декомпенсированный смешанный дисбиоз влагалища». Пациентки 1-й группы (n = 32) принимали комбинированный препарат, 2-й (n = 32) — цiproфлоксацин и орнидазол двумя монопрепаратами. В обеих группах отмечалось улучшение клинической симптоматики: дискомфорт, зуд, жжение, диспареуния, гиперемия слизистой на фоне нормализации лабораторных показателей состояния микробиоценоза влагалища, при этом результаты были выше в 1-й группе. Через 12–19 дней от начала лечения во 2-й группе отмечалось сохранение симптомов относительно 1-й группы, что демонстрирует большую терапевтическую эффективность комбинированного препарата по сравнению с применением в аналогичных дозировках таблетированных форм цiproфлоксацина и орнидазола в монорежиме. Нежелательных лекарственных реакций на прием препаратов отмечено не было [4].

Таким образом, применение препаратов, содержащих комбинацию цiproфлоксацина и орнидазола, показывает свою успешность в лечении ВЗОМТ, дисбиотических заболеваний влагалища и имеет высокий процент элиминации возбудителей. Курс лечения Симпразолом при различных урогенитальных инфекциях составляет 5–7 дней. Если инфекция приняла хроническую форму, лечение продолжается в течение 10–14 дней. Дозировка составляет 1 таблетку 2 раза в сутки.

Изучение использования орнидазола и цiproфлоксацина и их комбинации при лечении ВЗОМТ показало их высокую эффективность в профилактике гнойно-воспалительных процессов предоперационного периода и осложнений послеоперационного периода. Широкий спектр действия комбинированного препарата позволяет эффективно применять его для эмпирической терапии [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Симпразол® демонстрирует терапевтическую эффективность в отношении большого числа урогенитальных гинекологических заболеваний. Целесообразно его применение в случае развития микст-инфекций, вагинита различной этиологии, ВЗОМТ, а также для профилактики развития осложнений в послеоперационном периоде. Исходя из вышеизложенного, применение комбинированных лекарственных препаратов в практической гинекологии является чрезвычайно эффективным и актуальным. При обязательном учете всех нюансов их химиотерапевтического действия и взаимодействия с другими препаратами, вероятности возможных побочных эффектов, а также при внимательном отношении к оценке соотношения «польза–риск» лечение весьма результативно.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Аполихина И.А. — редактирование, утверждение рукописи для публикации; Маковская Д.С. — концепция и дизайн статьи, сбор публикаций, обработка и анализ материала по теме, написание текста рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Apolikhina I.A. — editing, approval of the manuscript for publication; Makovskaya D.S. — concept and design of the article, collection of publications, processing and analysis of material on the topic, writing the text of the manuscript.

## Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

## Финансирование / Funding source

Статья написана при поддержке ООО «ПанБио Фарм». The article was written with the support of PanBio Pharm LLC.



## Об авторах / About the authors

Аполихина Инна Анатольевна / Arolikhina, I.A. — д. м. н., профессор, заведующий отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6282-7435. <https://orcid.org/0000-0002-4581-6295>. E-mail: apolikhina@inbox.ru

Маковская Диана Сергеевна / Makovskaya D.S. — врач — акушер-гинеколог, младший научный сотрудник отделения эстетической гинекологии и реабилитации, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-0159-8641>. E-mail: md.makovskaya@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы). *Гинекология*. 2018;20(6):35–41. Pestrikova T.Yu., Yurasov I.V., Yurasova E.A. Inflammatory disease of the womans reproductive system: modern trends in diagnosis and therapy (literature review). *Gynecology*. 2018;20(6):35–41. (in Russian). DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180072
2. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Арутюнова Е.Э. и др. Воспалительные заболевания органов малого таза: патогенетические аспекты, диагностика, клиника, лечение (обзор литературы). *Гинекология*. 2018;20(3):12–15. Buralkina N.A., Katkova A.S., Arutyunova E.E. et al. Inflammatory diseases of the pelvic organs: pathogenetic aspects, diagnosis, clinic, treatment (review). *Gynecology*. 2018;20(3):12–15. (in Russian). DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.3.12-15
3. Довлетханова Э.Р. Дисбиоз влагалища как кофактор развития воспалительных заболеваний гениталий. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2017;(4):20–24. Dovletkhanova E.R. Vaginal dysbiosis as a cofactor of the development of genital inflammatory diseases. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2017;(4):20–24. (in Russian)
4. Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Кукес И.В. и др. Эффективность монопрепарата, содержащего комбинацию цiproфлоксацина — орнидазола в лечении инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища. *Медицинский совет*. 2021;(13):207–215. Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Kukes I.V. et al. The effectiveness of a monopreparation containing a combination of ciprofloxacin — ornidazole in the treatment of infectious-inflammatory and dysbiotic vagina diseases. *Meditsinskiy sovet*. 2021;(13):207–215. (in Russian). DOI 10.21518/2079-701X-2021-13-207-215
5. Современные возможности антимикробной терапии в гинекологии. XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(7):44–46. Modern possibilities of antimicrobial therapy in gynecology. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(7):44–46. (in Russian)
6. Добровольский А.В. Подходы к клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе с учетом требований действующего законодательства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(1):14–27. Dobrovolskiy A.V. Approaches to clinical development of combination medicines in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union in view of the requirements of the current legislation. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(1):14–27 (in Russian). DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-1-14-27
7. Маковецкая М. Рациональная терапия урогенитальных микст-инфекций: в фокусе комбинация цiproфлоксацин/орнидазол. *Антибиотикотерапия*. 2013;(19):57. Makovetskaya M. Rational therapy of urogenital mixed infections: combination of ciprofloxacin/ornidazole. *Antibiotic therapy*. 2013;(19):57. (in Russian)
8. Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A. et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm. Rep*. 2021;70(4):1–187. DOI: 10.15585/mmwr.r7004a1
9. Хламидийная инфекция: клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М.; 2021. 34 с. Chlamydial infection: clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow; 2021. 34 p. (in Russian)
10. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*: клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М.; 2021. 36 с. Urogenital diseases caused by *Mycoplasma genitalium*: clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow; 2021. 36 p. (in Russian)
11. Урогенитальный трихомониаз: клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М.; 2021. 47 с. Urogenital trichomoniasis: clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow; 2021. 47 p. (in Russian)
12. Inceboz T., Inceboz U., Ozturk S. Comparative in vitro cytotoxic effects of ornidazole, metronidazole and ciprofloxacin against *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J. Chemother*. 2004;16(5):459–462. DOI: 10.1179/joc.2004.16.5.459
13. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Современные подходы к лечению больных острым сальпингоофоритом с неосложненным течением. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005;(2):30–33. Strizhakov A.N., Davydov A.I. Modern approaches to treatment of patients with non-complicated acute salpingo-oophoritis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005;(2):30–33. (in Russian)
14. Воспалительные болезни женских тазовых органов: клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. М.; 2021. 47 с. Inflammatory diseases of the female pelvic organs: clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Moscow; 2021. 47 p. (in Russian)
15. Коган Б.Г., Гордеева Г.Д. Роль комбинированных антибактериальных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии. *Здоровье женщины*. 2014;(5):86–90. Kogan B.G., Gordeeva G.D. Role of combined antibacterial agents in treatment of inflammatory diseases of the female genital organs of mixed etiology. *Woman's health*. 2014;(5):86–90. (in Russian)
16. Аскарова Г.К., Садуов Т.К., Белоусова Ю.С., Муканова К.Е. Опыт применения комбинированного препарата орницип в лечении урогенитального хламидиоза. *Медицина*. 2015;(5):78–81. Askarova G.K., Saduov T.H., Belousova Yu.S., Mukanova K.E. The experience in application of the combined drug "Ornicip" in the treatment of urogenital chlamydiosis. *Medicine*. 2015;(5):78–81. (in Russian).
17. Авраменко Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования трубно-перитонеального бесплодия. *Запорожский мед. журнал*. 2014;(4):63–68. Avramenko N.V. Inflammatory pelvic organs disease in women as a leading factor of tubo-peritoneal infertility. *Zaporozhye medical journal*. 2014;(4):63–68. (in Russian) ■

Поступила / Received: 31.05.2023

Принята к публикации / Accepted: 13.07.2023