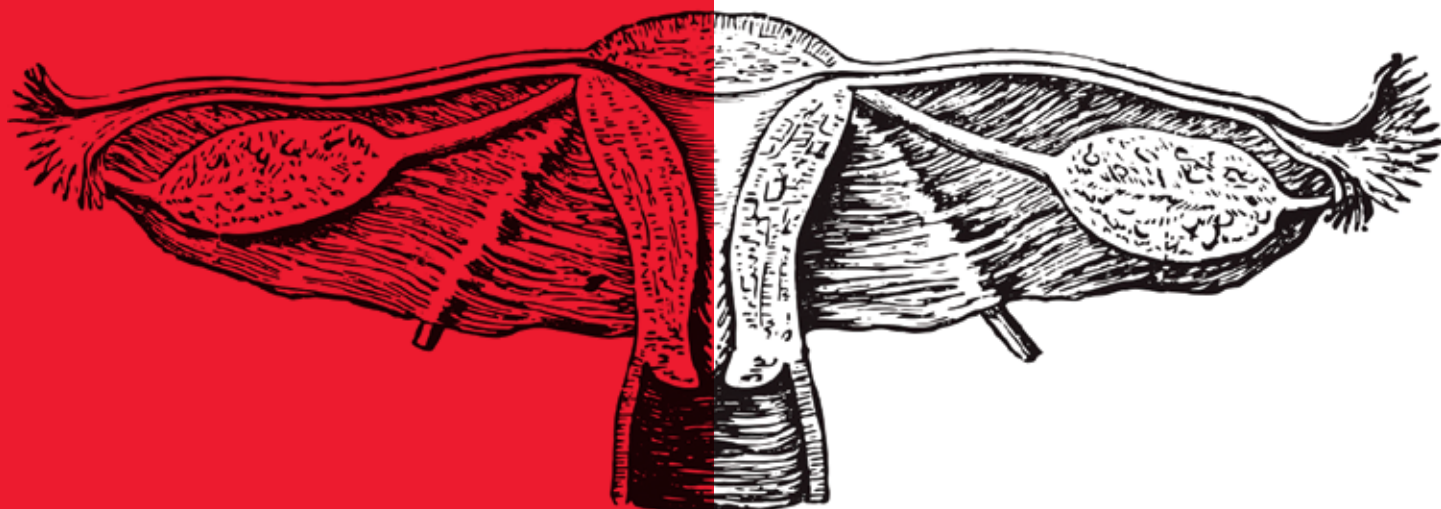


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

№ **7** **ТОМ 18**  
**2022**



## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №1

Профессор О.А. ПУСТОТИНА  
о врачебной тактике,  
позволяющей сохранить  
беременность  
и снизить риск  
развития осложнений

6

Ультразвуковая  
диагностика  
развития плода  
у женщин  
с плацентарной  
дисфункцией

8

Исходы беременности  
у пациенток  
со среднетяжелой  
и тяжелой формами  
новой  
коронавирусной  
инфекции  
COVID-19

12



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски  
и архив журнала



## ЛЕЧИТЕ БИЗНЕС-КЛАССОМ<sup>1,3,4</sup>

РЕКЛАМА

### 3 ДНЯ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ<sup>1\*</sup>

№1

Единственная вагинальная форма тинидазола в России<sup>2</sup>



Антибактериальное, противогрибковое, противопрозоидное действие<sup>1</sup>

3 дня  
курс лечения

Короткий курс повышает комплаентность к терапии<sup>3</sup>

1. Инструкция по применению Гайномакс® ЛП-000007 от 20.10.2015.
  2. <http://gls.rosmindzdrav.ru/GLS.aspx?RegNumber=&MnR=%d0%a2% d0%b8% d0%bd% d0%b8% d0%bb% d0%b7% d0%be% d0%bb&F=&TradeNmR=&OwnerName=&MnDrg=&MnOrgCountry=&Sf=0&SID=1&regType=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> 17.06.2019.
  3. Адаптировано из: А. Л. Тихомиров. Эффективная локальная терапия вагинальных болей // Гинекология. - 2015. - № 4. - С. 54-55
  4. CDC 2015. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention, 2015, 1-140:76
- \* Альтернативная схема применения

**Торговое название:** Гайномакс®. **Регистрационный номер:** ЛП-000007 от 20.10.2015. **МНН:** тинидазол + тиоконазол. **Лекарственная форма:** суппозитории вагинальные. **Состав:** каждый суппозиторий содержит активные вещества – тинидазол 150 мг и тиоконазол 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство комбинированное (противомикробное и противопрозоидное средство + противогрибковое средство). **Код АТХ:** G01AF20. **Показания к применению:** лечение вагинита, вызванного возбудителями родов *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella* (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекцией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тинидазолу, тиоконазолу и другим компонентам препарата; органические заболевания нервной системы в настоящее время или в анамнезе; лейкоз, нарушение гемопоэза; при беременности в I триместре, во II и III триместрах применение препарата возможно, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода; грудное вскармливание; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** интравагинально. Препарат применяют по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. Альтернативная схема применения: по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней. **Побочные действия.** Местные реакции: редко – отек, раздражение слизистой оболочки влагалища, чувство жжения, зуд влагалища. Со стороны нервной системы: редко – головная боль, утомляемость. Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, очень редко – ангионевротический отек. **Форма выпуска:** суппозитории вагинальные 150 мг + 100 мг. **Срок годности:** 2 года. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** Эмбил Илач Сан. Лтд. Шти., Турция.

Gyn/RU/062019/33

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ООО «Ацино Рус» 129110, г. Москва, Олимпийский пр-т, д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1. Тел: +7 (495) 502 9247, e-mail: info\_rus@acino.swiss, safety\_rus@acino.swiss.  
Организация, принимающая претензии от потребителей по препарату «Гайномакс»: ООО «Ацино Рус», 129110, Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 5, помещение 1  
Телефон: +7 (495) 502-92-47, E-mail: info\_rus@acino.swiss, safety\_rus@acino.swiss.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

Эффективная фармакотерапия. 2022.  
Том 18. № 7.  
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»  
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34  
www.medforum-agency.ru

**Руководитель проекта**  
«Акушерство и гинекология»  
О. ГОРШКОВА  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),  
*член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*  
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*  
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*  
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*  
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*  
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*  
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*  
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2022.  
Volume 18. Issue 7.  
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

**Advertising Manager**  
‘Obstetrics and Gynecology’  
O. GORSHKOVA  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
*Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*  
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*  
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*  
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*  
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*  
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*  
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*  
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, Г.Х. ВИКУЛОВ, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,  
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,  
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

### Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,  
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

### Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,  
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,  
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,  
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,  
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

### Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,  
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,  
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,  
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,  
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,  
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

#### Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,  
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,  
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

## Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,  
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,  
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,  
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

### Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, G.Kh. VIKULOV, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,  
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,  
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

### Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,  
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,  
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,  
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,  
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,  
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,  
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,  
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

### Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,  
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,  
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,  
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,  
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,  
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,  
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,  
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,  
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

#### Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,  
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,  
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

### **Онкология, гематология и радиология**

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,  
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,  
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,  
А.Г. ТУРКИНА

### **Офтальмология**

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,  
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

### **Педиатрия**

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,  
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

### **Пульмонология и оториноларингология**

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,  
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,  
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,  
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,  
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,  
Н.В. ЯРЫГИН

### **Урология и нефрология**

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,  
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,  
Е.М. ШИЛОВ

### **Эндокринология**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,  
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,  
М.В. ШЕСТАКОВА

### **Эпидемиология и инфекции**

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,  
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,  
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

## **Редакция**

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректоры** Е. САМОЙЛОВА, А. ХАРИТОНОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **Oncology, Hematology and Radiology**

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,  
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,  
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,  
A.G. TURKINA

### **Ophthalmology**

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,  
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

### **Pediatrics**

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,  
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,  
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,  
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,  
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,  
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,  
N.V. YARYGIN

### **Urology and Nephrology**

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,  
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,  
Ye.M. SHILOV

### **Endocrinology**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,  
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,  
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,  
M.V. SHESTAKOVA

### **Epidemiology and Infections**

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,  
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,  
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

## **Editorial Staff**

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Correctors** Ye. SAMOYLOVA, A. KHARITONOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год.  
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.  
Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень  
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ,

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.  
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.  
Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.  
Any reproduction of materials and their fragments is possible only  
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion  
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted  
with the instructions for authors and the public copyright agreement.  
The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed  
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор О.А. ПУСТОТИНА:  
«Профилактика осложнений, в том числе невынашивания  
беременности, должна проводиться до ее наступления» 6

## Клинические исследования

Ж.Б. АДЫГЕУНОВА, С.Г. ЦАХИЛОВА, Н. САКВАРЕЛИДЗЕ,  
М.И. КУЗНЕЦОВ, Е.И. МАНУХИНА, Г.Ф. ТОТЧИЕВ  
Особенности ультразвуковой диагностики развития плода  
у пациенток с плацентарной дисфункцией 8

## Ретроспективные исследования

В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, И.А. ДОБРОВОЛЬСКАЯ,  
И.М. НЕСТЕРОВ, И.М. ЖЕЙЦ  
Исходы беременности при среднетяжелых  
и тяжелых формах COVID-19 12

## Обзор

Simona Dinicola, Vittorio Unfer, Fabio Facchinetti,  
Christophe O. Soulage, Nicholas D. Greene, Mariano Bizzarri,  
Antonio Simone Laganà, Shiao-Yng Chan, Arturo Bevilacqua,  
Lali Pkhaladze, Salvatore Benvenga, Annarita Stringaro,  
Daniele Barbaro, Marialuisa Appetecchia, Cesare Aragona,  
Maria Salomè Bezerra Espinola, Tonino Cantelmi, Pietro Cavalli,  
Tony T. Chiu, Andrew J. Copp, Rosario D'Anna, Didier Dewailly,  
Cherubino Di Lorenzo, Evanthia Diamanti-Kandarakis,  
Imelda Hernández Marín, Moshe Hod, Zdravko Kamenov,  
Eleni Kandaraki, Giovanni Monastra, Mario Montanino Oliva,  
John E. Nestler, Maurizio Nordio, Ali C. Ozay, Olga Papalou,  
Giuseppina Porcaro, Nikos Prapas, Scott Roseff,  
Monica Vazquez-Levin, Ivana Vucenik, Artur Wdowiak  
Инозитол: от накопленных знаний к новациям 20

## Медицинский форум

Современные возможности антимикробной терапии  
в гинекологии 44  
Новые подходы к профилактике  
инфекционных осложнений вне и во время беременности 48  
Онкопрофилактика в гинекологии 50  
Вагинальный микробиом и преждевременные роды 60  
Марафон интимного здоровья 66  
Час с экспертами.  
Коррекция эндокринных нарушений: новеллы XXI в. 76

# Contents

## People. Events. Dates

Professor O.A. PUSTOTINA:  
'Prevention of Complications, Including Miscarriage, Should Be  
Carried Out Before Its Onset'

## Clinical Studies

Zh.B. ADYGEUNOVA, S.G. TSAKHILOVA, N. SAKVARELIDZE,  
M.I. KUZNETSOV, Ye.I. MANUKHINA, G.F. TOTCHIEV  
Ultrasound Diagnosis Features of Fetal Development  
in Patients with Placental Dysfunction

## Retrospective Studies

V.F. BEZHENAR, I.A. DOBROVOLSKAYA,  
I.M. NESTEROV, I.M. ZHEITS  
Pregnancy Outcomes in Moderate  
and Severe Forms of COVID-19

## Review

Simona Dinicola, Vittorio Unfer, Fabio Facchinetti,  
Christophe O. Soulage, Nicholas D. Greene, Mariano Bizzarri,  
Antonio Simone Laganà, Shiao-Yng Chan, Arturo Bevilacqua,  
Lali Pkhaladze, Salvatore Benvenga, Annarita Stringaro,  
Daniele Barbaro, Marialuisa Appetecchia, Cesare Aragona,  
Maria Salomè Bezerra Espinola, Tonino Cantelmi, Pietro Cavalli,  
Tony T. Chiu, Andrew J. Copp, Rosario D'Anna, Didier Dewailly,  
Cherubino Di Lorenzo, Evanthia Diamanti-Kandarakis,  
Imelda Hernández Marín, Moshe Hod, Zdravko Kamenov,  
Eleni Kandaraki, Giovanni Monastra, Mario Montanino Oliva,  
John E. Nestler, Maurizio Nordio, Ali C. Ozay, Olga Papalou,  
Giuseppina Porcaro, Nikos Prapas, Scott Roseff,  
Monica Vazquez-Levin, Ivana Vucenik, Artur Wdowiak  
Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches

## Medical Forum

Modern Possibilities of Antimicrobial Therapy  
in Gynecology  
New Approaches to the Prevention  
of Infectious Complications Outside and During Pregnancy  
Oncoprophylaxis in Gynecology  
Vaginal Microbiome and Premature Birth  
Intimate Health Marathon  
An Hour with Experts.  
Correction of Endocrine Disorders: Novels of the XXI Century



21-23 АПРЕЛЯ 2022

II НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ, ПЛОДА, НОВОРОЖДЕННОГО

посвященная 225-летию ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

ГИБРИДНЫЙ ФОРМАТ



# Профессор О.А. ПУСТОТИНА: «Профилактика осложнений, в том числе невынашивания беременности, должна проводиться до ее наступления»

На вопросы нашего корреспондента о факторах, негативно влияющих на здоровье женщины, эффективных методах лечения эндометриоза, причинах невынашивания беременности, а также врачебной тактике, позволяющей сохранить беременность и снизить риск развития осложнений, отвечает врач акушер-гинеколог высшей категории, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева» (Санкт-Петербург), руководитель научно-образовательного проекта «Экспертология» Ольга Анатольевна ПУСТОТИНА.



– Демографический кризис делает проблему сохранения репродуктивного потенциала населения в нашей стране особенно актуальной. Ольга Анатольевна, насколько качество оказания медицинской помощи соответствует потребностям женщин?

– Мне не нравится подобная формулировка, поскольку использование определения «репродуктивный потенциал» вместо «женщина», «ребенок», «семья» превращает нормальные человеческие взаимоотношения, ассоциированные с рождением детей и счастьем материнства, в статистическую отчетность. Если потенциал нужно только сохранять, то в отношении здоровья женщины и ее способности к деторождению значение имеет множество факторов, связанных как с качеством оказания медицинской помощи, так и экономическими и психологическими проблемами ее семьи.

– Какова структура патологий, негативно влияющих на здоровье женщины?

– Как я уже сказала, здоровье женщины зависит от множества факторов – медицинских, экономических и психологических. Любые из них могут негативно влиять как на способность, так и на желание женщины родить ребенка. Обычно это целый комплекс.

– Какие причины наиболее значимы в развитии женского бесплодия? Какие диагностические методы позволяют наиболее точно определять ту или иную форму бесплодия? Какое бесплодие чаще встречается у женщин?

– Что касается медицинских проблем, зачастую сложно выделить какую-либо одну известную причину. Среди них могут быть эндокринные заболевания, генетические, аутоиммунные, анатомические факторы, поэтому обследование должно быть комплексным.





## Актуальное интервью

При этом следует учитывать, что в 50% случаев этиология бесплодия неизвестна.

**– Изменилась ли за последнее время ситуация с заболеваемостью инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), у женщин? Какие современные подходы способствуют успешному лечению?**

– Проблема заболеваемости ИППП на сегодняшний день стоит очень остро. Нет достаточной информированности населения и достаточной настороженности среди врачей в отношении данных инфекций. Большинство случаев инфицирования ИППП (хламидии, гонококк, трихомонады, *Mycoplasma genitalium*) протекают бессимптомно, поэтому своевременного лечения не проводится. В результате происходит восходящая колонизация органов малого таза данными инфекциями, что впоследствии приводит к воспалительным заболеваниям органов малого таза (чаще острому сальпингоофориту), формированию спаечного процесса и нередко к бесплодию. Кроме того, колонизирующие маточные трубы и эндометрий ИППП могут привести к внутриутробному инфицированию и рождению ребенка, например, с хламидийной пневмонией.

**– Существуют ли эффективные методы лечения эндометриоза, который, по мнению ряда экспертов, является одной из причин неразвивающейся беременности?**

– Эндометриоз встречается у большинства женщин репродуктивного возраста, но лишь у немногих сопровождается гинекологическими проблемами – аномальными маточными кровотечениями, тазовой болью или бесплоди-

ем, требующими медицинского вмешательства. Наилучшим методом лечения и профилактики эндометриоза считается беременность. Эндометриоз, как правило, не ассоциируется с осложнениями беременности, в том числе с неразвивающейся беременностью, а на первый план выходит проблема с ее наступлением – бесплодием. В данном случае подходы к лечению и профилактике будут зависеть от формы и степени распространенности эндометриозных поражений. Для тех, кто не планирует беременность, основным методом лечения и профилактики эндометриоза является гормональная контрацепция, особенно в пролонгированном режиме.

**– Проблема невынашивания беременности продолжает сохранять статус одного из наиболее сложных направлений в современном акушерстве. Какие причины, на ваш взгляд, считаются ведущими в патогенезе невынашивания беременности?**

– Это действительно так. На мой взгляд, основная причина ранних потерь беременности, впрочем, как и любых других акушерских осложнений, – отсутствие планирования беременности и прегравидарной подготовки. В нашем обществе сложился ошибочный стереотип, что к врачу нужно обращаться (встать на учет) только после наступления беременности. Доктор проведет полное обследование, назначит лекарства, надо много лежать, тогда все будет хорошо и родится здоровый ребенок, – так рассуждают многие. На самом деле акушерские и перинатальные осложнения формируются на этапах оогенеза, сперматогенеза, раннего эмбриогенеза, а также в период инвазии трофобласта

и формирования плаценты. Поэтому профилактика осложнений, в том числе невынашивания беременности, должна проводиться до ее наступления.

**– Какие наиболее актуальные методы диагностики и лечения применяются на современном этапе для решения проблемы преждевременных родов? Какая врачебная тактика позволяет сохранить беременность и снизить риск развития осложнений?**

– Наилучшим предиктором развития преждевременных родов является преждевременное укорочение (созревание) шейки матки во втором триместре беременности. Не случайно всем беременным рекомендуется проводить измерение длины шейки матки с помощью ультразвукового исследования трансвагинальным датчиком на сроке 16–24 недели беременности. При длине закрытой части шейки матки 25 мм и менее необходимо назначить вагинальный прогестерон с целью профилактики преждевременных родов или наложить пессарий/серкляж. При этом следует учитывать, что наиболее частая причина укорочения шейки матки и развития спонтанных преждевременных родов, особенно ранних и сверхранних, – восходящее инфицирование аномальной микрофлорой из влагалища. Для предотвращения развития воспалительного процесса в шейке матки, вызывающего ее преждевременное созревание, необходимо своевременно выявлять вагинальную инфекцию (бактериальный вагиноз, неспецифический вульвовагинит) и бессимптомную бактериурию на ранних сроках беременности и проводить соответствующее антибактериальное лечение. ❧

<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Медицинский  
университет  
«Реавиз»

## Особенности ультразвуковой диагностики развития плода у пациенток с плацентарной дисфункцией

Ж.Б. Адыгеунова<sup>1</sup>, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Н. Сакварелидзе, к.м.н.<sup>1</sup>,  
М.И. Кузнецов, к.м.н.<sup>1</sup>, Е.И. Манухина, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Г.Ф. Тотчиев, д.м.н., проф.<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Жанна Беслановна Адыгеунова, mercedes.alvares@yandex.ru

Для цитирования: Адыгеунова Ж.Б., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н. и др. Особенности ультразвуковой диагностики развития плода у пациенток с плацентарной дисфункцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (7): 8–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-7-8-11

*В последние годы все более высокую значимость приобретает роль плацентарных нарушений в развитии акушерских осложнений: преэклампсии, задержки роста плода, невынашивании беременности, антенатальной гибели плода. Дефект становления экстраэмбриональных образований является главным фактором большинства патологических состояний при беременности. На основании проведенного исследования выявлены высокоспецифичные эхографические маркеры невынашивания и преждевременных родов у беременных после экстракорпорального оплодотворения. Дифференцированный подход к изучению оценки роста и развития экстраэмбриональных структур плодного яйца в ранние сроки гестации позволит проводить раннюю профилактику и лечение данных осложнений, что в свою очередь будет способствовать снижению перинатальной заболеваемости и смертности.*

**Ключевые слова:** экстраэмбриональные структуры, плодное яйцо, плацентарная дисфункция, ультразвуковая диагностика, невынашивание

**Б**ез сомнения, первостепенное значение для нормального течения и в большой степени исхода беременности имеют периоды эмбриогенеза и раннего фетогенеза.

На ранних сроках беременности в системе «мать – плацента – плод» протекают наиболее важные процессы формирования органов и систем плода, плацентации, фетоплацентарного кровообращения [1–4]. На текущий момент определение «пренатальная диагностика» включает не только раннее обнаружение врожденных и наследственных заболеваний плода, но и тщательный анализ роста и развития экстраэмбриональных структур, а также формирование гемодинамики в закладывающейся системе «мать – плацента – плод» [2–7].

На современном этапе пренатальной диагностике отводится значительная роль не только в обнаружении врожденной и наследственной патологии у детей, но и снижении перинатальной заболеваемости и смертности [8, 9]. Структурные или функциональные аномалии, выявляемые при формировании механизмов оогенеза, обусловлены влиянием генетических, внешних факторов в период эмбриогенеза и фетогенеза [10, 11]. Ряд отечественных и зарубежных исследователей считают дефект становления экстраэмбриональных образо-

ваний главным фактором большинства патологических состояний при беременности. Исходя из этого, центральным звеном становятся невынашивание беременности и плацентарная недостаточность. Формирование преэклампсии – непосредственный результат нарушения инвазии трофобласта [2, 12, 13]. Ранняя диагностика грубых форм нарушения развития плодного яйца способствует решению вопросов о тактике ведения и целесообразности сохранения беременности.

Следовательно, исходя из актуальных представлений о патогенезе развития патологических состояний во время беременности, важно четко определять алгоритм пренатальной диагностики, перспективы проведения всех диагностических мероприятий с целью уменьшения влияния патологического фактора на «внутриутробного пациента» и соответственно снижения перинатальной патологии.

### Материал и методы

Обследовано 120 беременных со сроком гестации 7–12 недель. Беременные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 70 беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), вторую (контрольную) – 50 пациенток с физиологически



протекавшей беременностью. Возраст пациенток варьировался от 18 до 43 лет.

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи, мазки на флору и степень чистоты). Эхографические и доплерометрические исследования проводились на аппарате PHILIPS Epiq 5 (США) и GE Voluson S 10 (Южная Корея), функционирующем в режиме серой шкалы и реального времени, с помощью конвексного абдоминального и вагинального датчиков с частотой 3,5 и 5 МГц. При доплерометрии определяли систоло-диастолическое отношение в обеих маточных артериях.

Математическую обработку результатов проводили на основании пакета прикладных компьютерных программ. Определяли среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ). При оценке достоверности различий между средними величинами показателей вычисляли коэффициент достоверности разницы между двумя средними величинами (t-критерий Стьюдента).

### Результаты

В основной группе (пациентки после ЭКО) первородящих было 48 (69%), повторнородящих – 22 (31%), в контрольной группе – 14 (28%) и 36 (72%) соответственно. Своевременные роды в анамнезе имели место у 25 (36%) женщин основной группы и 40 (80%) – контрольной, преждевременные роды – в 15 (21%) и 2 (4%) случаях соответственно.

Самопроизвольные выкидыши на раннем сроке гестации встречались у 20 (28%) пациенток основной группы, поздние – у 10 (14%) ( $p < 0,05$ ). Частота возникновения привычного невынашивания беременности (два выкидыша подряд в анамнезе) в этой группе составила 29 (41%). Частота альгоменореи также была достаточно высокой – 43 (61%) в основной группе против 21 (42%) в контрольной ( $p < 0,01$ ). В структуре гинекологической заболеваемости достоверно чаще встречались заболевания воспалительного характера (эндометрит, аднексит, сальпингоофорит) – 45 (64%) в основной группе, 7 (14%) – в контрольной ( $p < 0,05$ ).

У всех пациенток проведен микроскопический анализ влажной мазки. У 31 (44%) пациентки диагностирована 3–4-я степень чистоты. В контрольной группе биоценоз был нарушен в 7 (14%) случаях ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Для решения поставленных задач нами проведено комплексное ультразвуковое исследование наиболее изученных экстраэмбриональных структур в ранние сроки беременности, к которым относят хориальную полость, амниотическую полость, желточный мешок, хорион, пуповину, и оценены соответствующие признаки.

Хориальная полость образована наружной внезародышевой оболочкой, примыкающей к материнским тканям и служащей местом обмена между зародышем и окружающей средой. Амнион – оболочка эктодермального происхождения, которая окружает весь зародыш, заключая его в заполненный жидкостью мешок. Амниотическая оболочка функционально специализирована для секреции и поглощения амниотической жидкости. Объем хориальной полости стремительно увеличивается (в 13 раз) в первом триместре, достигая к 7,5 недели 8 мл, к 13-й неделе – 107 мл [14]. Необходимо подчеркнуть, что скорость роста объема амниотической полости в первом триместре значительно (в 10 раз) превышает таковую полости хориона. К концу первого триместра происходит полное слияние амниотической и хориальной оболочек. Данный процесс происходит одновременно с процессом обратного развития желточного мешка, расположенного в хориальной полости.

В ходе ранее проведенных исследований установлено, что особенности развития плодных оболочек в первом триместре гестации служат существенными прогностическими критериями. Снижение объемов хориальной и амниотической полостей является ценным прогностическим маркером преждевременных родов (прогностическая значимость положительного результата 79%) [14]. Крайне важен тщательный анализ размеров и структуры хориона в первом триместре беременности. По данным эхографии, толщина хориона на сроке до 5–6 недель составляет 0,4–0,5 см, с течением беременности увеличивается – до 7,5 мм в 7 недель и 13,3 мм в 13 недель. Структурные изменения связаны с формированием будущей плаценты. Патология хориона, выявляемая при эхогра-

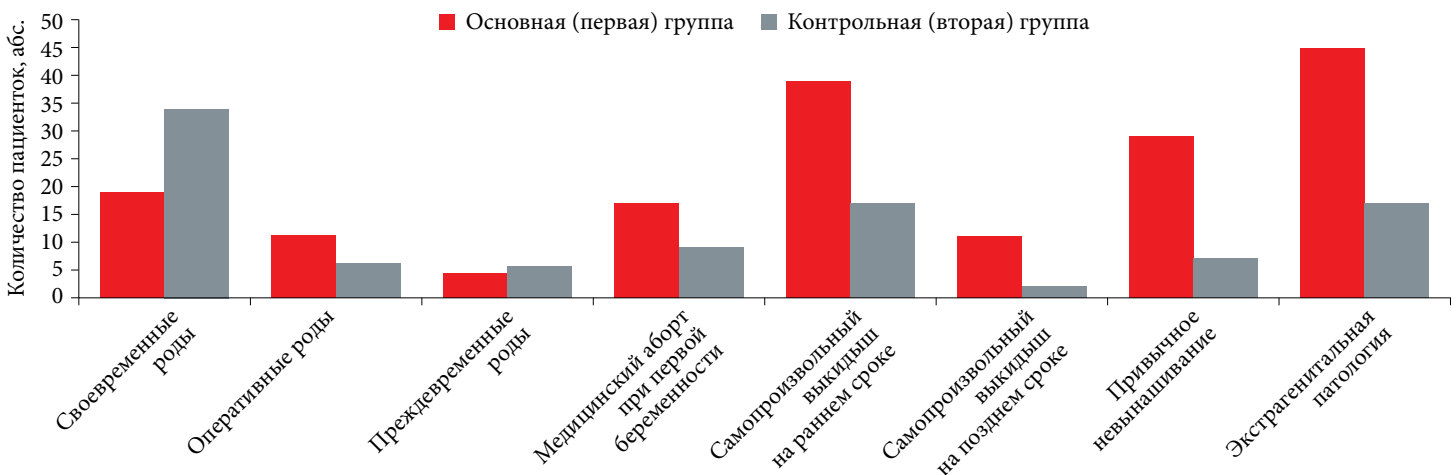


Рис. 1. Характеристика репродуктивной функции

фии в первом триместре, представлена неоднородностью структуры (28%), гипоплазией (22%), ретрохориальными гематомами (50%). Как показывают результаты ряда исследований, при наличии ретрохориальных гематом вероятность самопроизвольного аборта превышает 30%. Гипоплазия хориона в 85–90% наблюдений предшествует гибели плода (неразвивающаяся беременность). Неоднородность структуры хориона четко коррелирует с внутриутробным инфицированием (до 75%) [14, 15]. Среди экстраэмбриональных структур наиболее изучен желточный мешок, поскольку первым (после плодного яйца) выявляется при эхографическом исследовании. Данный провизорный орган играет немаловажную роль в развитии плодного яйца. В норме желточный мешок имеет четкие ровные контуры, тонкую стенку и анэхогенную гомогенную внутреннюю структуру. Размер желточного мешка особенно важен в периоде от 7 до 11 недель и должен составлять не менее 5 и не более 8 мм. Аномальные формы желточного мешка (аплазия, удвоение, преждевременная редукция, увеличение, уменьшение размеров и др.) в сочетании со снижением объема плодного яйца являются критерием бластопатии и прогностическим признаком плацентарной дисфункции. В 3–4 недели беременности пупочный канатик еще отсутствует, поскольку эмбрион на этом сроке прикрепляется к внутренней поверхности хориона с помощью питательной ножки – аллантаиса длиной 0,1 см. К 8-й неделе беременности питательная ножка покрывается амнионом и «превращается» в пуповину. К этому моменту в ней формируются три кровеносных сосуда. Патология пуповины в виде кисты или единственной артерии пуповины может сочетаться с врожденными пороками плода (20–50%), задержкой его роста (37%), преждевременными родами (25%). Перинатальная смертность при патологии пуповины составляет около 20% [16, 17]. В ходе ультразвукового исследования органов малого таза по клиническим группам выявлены различные ультразвуковые параметры. У 26 (37%) женщин основной (первой) группы беременность завершилась неразвивающейся беременностью на ранних сроках и поздними самопроизвольными выкидышами. У пациенток данной группы обнаружены эхографические маркеры патологии эмбриона и экстраэмбриональных структур. Отсутствие желточного мешка при среднем внутреннем диаметре плодного яйца менее 10 мм зафиксировано у 3 (4%) женщин. Киста желтого тела отсутствовала у 3 (4%). Гипоплазия

амниотической полости отмечалась у 8 (11%) беременных. Гипоплазией амниона следует считать уменьшение его диаметра менее 10 мм в комбинации с непропорционально большой полостью хориона [18]. Гипоплазия хориона с отсутствием кровотока в хорионе выявлена в 3 (4%) случаях, одновременное уменьшение амниотической и хориальной полостей – у 3 (4%) беременных. Расположение ветвистого хориона в зоне внутреннего зева шейки матки отмечалось у 3 (4%) женщин. Образование ретрохориальной гематомы до 9-й недели зарегистрировано в 4 (6%) случаях. В 5 (7%) случаях клиническая картина сопровождалась наружным кровотечением. После 9-й недели брадикардия менее 100 ударов в минуту в сочетании с уменьшением копчико-теменного размера имела место у 2 (3%) женщин. У 1 (1%) наблюдались кисты пуповины, коррелировавшие с хромосомной патологией плода. В дальнейшем беременность была прервана по медицинским показаниям. В 42 (60%) случаях роды были срочные, в 16 (23%) из них – оперативные. При динамическом наблюдении у 23 (33%) женщин обнаружены следующие эхографические маркеры угрозы невынашивания: гипертонус миометрия различной степени выраженности, неадекватная васкуляризация желтого тела, ретрохориальная гематома небольших размеров. Все беременные получали терапию, направленную на пролонгирование беременности, в условиях стационара. У 2 (3%) беременных произошли преждевременные роды. При ультразвуковом исследовании у этих пациенток выявлено снижение объемов хориальной и амниотической полостей (рис. 2). У остальных беременных ультразвуковая анатомия эмбриона и экстраэмбриональных структур удовлетворяла нормативным критериям исследования в ранние сроки гестации. В контрольной (второй) группе у 12 (24%) женщин беременность прервалась в первом триместре. Гипертонус миометрия различной степени выраженности отмечался у 4 (8%) пациенток, сочетание фрагментации хориона с гипоплазией желточного мешка – у 2 (4%), неадекватная васкуляризация хориона – у 5 (10%), отсутствие желточного мешка – у 1 (2%). В других случаях эхографические параметры исследования эмбриона и экстраэмбриональных структур без патологии, все параметры соответствовали гестационному сроку.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что беременность у пациенток после применения вспомогательных репродуктивных технологий характеризуется высокой частотой невынашивания, угрозой прерывания беременности, преждевременных родов. Эхографическими критериями осложненного течения беременности на ранних сроках гестации после ЭКО следует считать прогрессирующее уменьшение объемов амниотической и хориальной полостей, отсутствие желточного мешка при среднем внутреннем диаметре плодного яйца менее 10 мм, брадикардию (менее 100 ударов в минуту) после 9-й недели беременности, наличие ретрохориальной гематомы (объем > 20 мл). Важным эхографическим прогностическим



Рис. 2. Эхографические признаки угрожающего выкидыша в первом триместре у пациенток основной группы



признаком преждевременных родов является снижение объемов хориальной и амниотической полостей.

## Выводы

Женщины, у которых беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий, относятся к группе высокого риска по невынашиванию. Тщательное изучение оценки роста и развития экстраэм-

бриональных структур плодного яйца в ранние сроки гестации позволит прогнозировать распространенные осложнения беременности, такие как невынашивание, преэклампсия, преждевременные роды, внутриутробная задержка развития плода, а следовательно, проводить раннюю профилактику и лечение данных осложнений, направленных на снижение перинатальной заболеваемости и смертности. ❧

## Литература

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Савельева Г.М., Панина О.Б., Курцер М.А. и др. Пренатальный период: физиология и патология. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 2: 61–65.
3. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю. и др. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2014; 12: 22–28.
4. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. М.: Литтерра, 2013.
5. Манухин И.Б., Цахилова С.Г., Кузнецов М.И., Иванова О.Г. Пренатальная диагностика: учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: Либри Плюс, 2017.
6. He B. The evaluation of first trimester echocardiography. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019; 54 (S1): 298.
7. Vellamkonda A., Vasudeva A., Bhat R.G., et al. Risk assessment at 11–14-week antenatal visit: a tertiary referral center experience from South India. *J. Obstet. Gynecol. India*. 2017; 67 (6): 421–427.
8. Айламазян Э.К. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
9. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Калашникова Е.А. Методическое пособие по работе с программой Астрада (Astraia) в системе пренатального скрининга в России. М., 2013.
10. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К., Иващенко Т.Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. СПб.: Эко-Вектор, 2017.
11. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
12. Mahle W.T., Clancy R.R., McGaurn S.P., et al. Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics*. 2001; 107 (6): 1277–1282.
13. Алтынник Н.А., Медведев М.В. Скрининговое ультразвуковое исследование в 11–14 недель беременности. М.: Реальное время, 2016.
14. Савельева Г.М., Панина О.Б., Курцер М.А. Пренатальный период: физиология и патология. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 2: 61–65.
15. Поморцев А.В., Астафьева О.В., Гудков Г.В. Эхографические маркеры невынашивания беременности в первом триместре. *SonoAce International*. 2002; 10: 59–63.
16. Медведев М.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика кист пуповины. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. 1994; 4: 71–75.
17. Granese R., Coco C., Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. *Ultrasound*. 2007; 23 (2): 117–121.
18. Стыгар А.М. Эхографические аспекты физиологии и патологии последа: оболочки, пуповина, воды. Ультразвуковая диагностика. 1996; 2: 12–13.

## Ultrasound Diagnosis Features of Fetal Development in Patients with Placental Dysfunction

Zh.B. Adygeunova<sup>1</sup>, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.<sup>1</sup>, N. Sakvarelidze, PhD<sup>1</sup>, M.I. Kuznetsov, PhD<sup>1</sup>, Ye.I. Manukhina, PhD, Prof.<sup>1</sup>, G.F. Totchiev, PhD, Prof.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> Reaviz Medical University

Contact person: Zhanna B. Adygeunova, mercedes.alvares@yandex.ru

*In recent years, the role of placental disorders has been of great importance in the development of the following obstetric complications: preeclampsia, fetal growth retardation, miscarriage, antenatal fetal death. The defect in the germination of extraembryonic formations is the main factor in most pathological conditions during pregnancy. Present research determines highly specific echographic markers of miscarriage and preterm birth for pregnant women after IVF. A differentiated approach to examination of growth and development of fetal egg extraembryonic structures in the early stages of gestation will contribute to advance prophylaxis and treatment of abovementioned complications, which in turn will help to reduce perinatal morbidity and mortality.*

**Key words:** extraembryonic structures, fetal egg, placental dysfunction, ultrasound diagnostics, miscarriage

# Исходы беременности при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф., И.А. Добровольская, к.м.н., И.М. Нестеров, к.м.н., И.М. Жейц

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Добровольская И.А., Нестеров И.М., Жейц И. Исходы беременности при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (7): 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-7-12-18

*Проведен анализ клинико-лабораторных данных течения беременности и родоразрешения у пациенток со среднетяжелой и тяжелой формами новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 в специализированном инфекционном стационаре Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг. (первая – четвертая волна НКИ). Большинство пациенток обеих групп имели хронические соматические заболевания – хроническую артериальную гипертензию, сахарный диабет, варикозную болезнь и др. Среди осложнений течения беременности преобладали гипертензивные состояния, анемия и гестационный сахарный диабет (ГСД). Роды осложнились преждевременным излитием околоплодных вод и прогрессирующей гипоксией плода (дистресс плода). В большинстве случаев роды на фоне НКИ COVID-19 средней степени тяжести завершились в срок, через естественные родовые пути. При тяжелой форме НКИ доминировали преждевременные роды. Доля кесарева сечения более чем вдвое превысила таковую родов через естественные родовые пути. Течение послеродового периода определяла динамика течения НКИ COVID-19.*

*Определены наиболее значимые изменения величин лабораторных показателей: отсутствие лейкоцитоза в анализах крови при госпитализации с повышением числа лейкоцитов на фоне прогрессирования инфекции; нейтрофилез и лимфопения, сменявшиеся нейтропенией и нарастанием уровня лимфоцитов к моменту выписки из стационара; умеренное повышение уровня лактатдегидрогеназы в динамике при тяжелом течении НКИ COVID-19 со снижением значений до нормы к моменту выписки из стационара; умеренное повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы; максимально высокие уровни С-реактивного белка при госпитализации с быстрым снижением значений в динамике; уровень концентрации общего белка на нижней границе нормы с развитием гипопротеинемии в разгар заболевания и нормализацией значений к моменту выписки пациенток из стационара.*

*Полученные результаты подтверждают диагностическую значимость исследования маркеров воспаления и содержания печеночных ферментов для адекватной оценки степени тяжести состояния беременной, что может способствовать раннему началу интенсивной терапии и своевременному родоразрешению.*

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция COVID-19, новая коронавирусная инфекция COVID-19 средней и тяжелой степени у беременных, прогнозирование тяжелых форм новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных, родоразрешение на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19



## Введение

Изменения в сердечно-сосудистой, респираторной и иммунной системах организма при беременности даже при ее физиологическом течении повышают риск развития тяжелых форм инфекционного процесса. Тяжесть состояния матери при новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 определяют степень выраженности респираторного дистресс-синдрома и развитие пневмонии, причем внегоспитальная субтотальная/тотальная вирусная/вирусно-бактериальная пневмония занимает третье место среди не прямых причин материнской смертности. По данным литературы, каждой четвертой беременной с пневмонией в период первой – четвертой волн пандемии требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с респираторной поддержкой [1, 2].

Соматическая патология способствует нарушению микроциркуляции и реологических свойств крови, что на фоне физиологической гиперкоагуляции при беременности увеличивает риск развития тромбозов и неблагоприятных исходов беременности. Для беременных характерны те же проявления НКИ COVID-19, что и для небеременных, а внегоспитальная пневмония остается наиболее частой формой инфекционного процесса (71–89%) [2–11]. Вертикальный путь передачи SARS-CoV-2 от матери плоду абсолютно не доказан, но не исключена возможность рождения SARS-CoV-2-позитивных детей (~8%). Наиболее вероятна контактная передача вируса уже в постнатальном периоде.

У беременных с НКИ COVID-19 значительно выше частота родоразрешений с помощью операции кесарева сечения, а также рождения детей с низкой массой тела и преждевременных родов [2, 8, 12]. Госпитализации в ОРИТ подлежат 3,6–31,3% беременных, потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких составляет около 4,0%, умирают 0,14–2,7% пациенток [3–6, 8, 11].

*Цель* – провести анализ клинико-лабораторных данных течения беременности и родоразрешения у 50 пациенток со среднетяжелой и тяжелой формами НКИ COVID-19 в специализированном инфекционном стационаре третьего уровня Санкт-Петербурга (СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина») в 2020–2021 гг.

## Материал и методы

Ретроспективно проанализированы 50 историй родов пациенток с НКИ COVID-19 средней ( $n = 31$ ; 62,0%) и тяжелой ( $n = 19$ ; 38,0%) степени, родоразрешенных в специализированном стационаре третьего уровня СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 получен у всех пациенток (100%). Роды в срок состоялись у 36 (72,0%) пациенток, преждевременно – у 14 (28,0%). Статистический анализ результатов проведен методом непараметрической статистики в среде Statistica (версия для Windows) с использованием ее возможностей для построения таблиц сопряженности,

на основе которых оценивали связь между признаками посредством распределения  $\chi^2$  Пирсона при  $p = 0,05$  (5%). Взаимосвязь между количественными признаками определяли исходя из расчета коэффициента корреляции ( $r$ ) Спирмена  $p < 0,05$  с оценкой силы связи по шкале Чеддока. Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Расчет средних значений ( $M$ ), стандартных отклонений ( $SD$ ) выполнен с использованием программ Microsoft Office, Excel 2016.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток при НКИ COVID-19 средней и тяжелой степени составил  $31,4 \pm 6,3$  и  $31,6 \pm 5,1$  года соответственно.

Клиническая картина НКИ COVID-19 средней степени тяжести характеризовалась развитием симптомов острого ринофарингита, острого ларингита, аносмией, слабостью, лихорадкой. Тяжелое течение НКИ сопровождалось присоединением полисегментарной внегоспитальной пневмонии и частым развитием дыхательной недостаточности – 19 (38,0%) беременных. У 25 (80,6%) пациенток с НКИ COVID-19 средней степени тяжести и 19 (100%) пациенток с тяжелым течением соматический анамнез был отягощен хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (7–22,6 и 5–26,3%), инфекциями мочевыводящих путей (5–16,1 и 4–21,1%), сердечно-сосудистой патологией (3–9,7 и 3–15,8% соответственно). Каждая пятая пациентка со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 (22,6%) страдала заболеванием щитовидной железы, каждая четвертая с тяжелым течением НКИ – варикозной болезнью вен нижних конечностей (5–26,3%). Кроме того, тяжелому течению НКИ сопутствовали метаболический синдром, сахарный диабет (8–42,1%) и варикозная болезнь вен нижних конечностей (5–26,3%).

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез в обеих группах был представлен медицинскими абортами и самопроизвольными выкидышами (9–29,1 и 4–21,0%), эктопией шейки матки (6–19,4 и 6–31,6%), рубцом на матке после операции кесарева сечения (6–19,4 и 5–26,3%). Доля благополучного акушерского анамнеза была невелика (12–38,7 и 6–31,5% соответственно). Пациентки обеих групп были в основном повторнородящими (21–66,7 и 11–57,9% соответственно). У пациенток со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 беременность осложнилась анемией (20–64,5%), преэклампсией (7–22,6%), гестационным сахарным диабетом (ГСД) (6–19,4%).

В целом большинство беременностей завершилось срочными родами (27–87,1%) и через естественные родовые пути (19–61,3%). Осложнения родов представлены преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) (7–22,6%). У каждой четвертой роженицы (8–25,9%) околоплодные воды содержали примесь мекония. Прогрессирующая гипоксия плода (дистресс плода) отмечалась в 8–25,9% случаев. Родоразрешение с помощью операции кесарева сечения

**Таблица 1. Данные лабораторного обследования пациенток при НКИ COVID-19 средней степени тяжести**

Показатель	Средние значения показателей и стандартные отклонения		
	при госпитализации	в разгар заболевания	при выписке
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,1 \pm 1,89$	$9,7 \pm 3,82$	$6,8 \pm 2,0$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,05 \pm 0,56$	$3,63 \pm 0,51$	$3,94 \pm 0,61$
Гемоглобин, г/л	$115,8 \pm 12,8$	$105,2 \pm 12,4$	$110,7 \pm 15,3$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$275,1 \pm 104,0$	$276,9 \pm 108,6$	$353,8 \pm 131,6$
Лимфоциты, %	$20,6 \pm 1,8$	$24,0 \pm 4,8$	$35,8 \pm 8,9$
Нейтрофильные лейкоциты, %	$72,6 \pm 9,0$	$70,4 \pm 12,3$	$55,7 \pm 10,8$
ЛДГ, ЕД/л	$246,3 \pm 103,8$	$307,2 \pm 108,9$	$239,1 \pm 67,2$
АЛТ, ЕД/л	$18,2 \pm 14,0$	$40,7 \pm 48,3$	$36,7 \pm 54,7$
АСТ, ЕД/л	$30,1 \pm 22,7$	$42,4 \pm 31,8$	$29,4 \pm 26,6$
Креатинин, мкмоль/л	$53,1 \pm 19,8$	$64,3 \pm 13,4$	$58,7 \pm 14,0$
Глюкоза, ммоль/л	$5,4 \pm 1,4$	$4,9 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,0$
СРБ, мг/л	$31,3 \pm 30,29$	$29,5 \pm 26,9$	$11,3 \pm 13,47$
Билирубин общий, мкмоль/л	$6,78 \pm 3,24$	$7,06 \pm 3,85$	$8,21 \pm 4,61$
Общий белок, мкмоль/л	$60,1 \pm 5,29$	$59,35 \pm 6,04$	$65,2 \pm 5,17$
Протромбин по Квику, %	$112,4 \pm 11,4$	$113,4 \pm 18,0$	$110,8 \pm 12,1$
АЧТВ, с	$32,1 \pm 5,4$	$29,9 \pm 7,5$	$29,5 \pm 2,9$
МНО	$0,94 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,07$	$0,94 \pm 0,06$
Фибриноген, г/л	$4,9 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,4$	$4,7 \pm 1,9$
Д-димер, нг/мл	$1,89 \pm 1,25$	$1,94 \pm 1,19$	$1,17 \pm 0,73$

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа. АЛТ – аланинаминотрансфераза. АСТ – аспаратаминотрансфераза. СРБ – С-реактивный белок. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. МНО – международное нормализованное отношение.

**Таблица 2. Число (n) и доля (%) пациенток с отклонениями от нормы в данных лабораторных исследований при COVID-19 средней степени тяжести**

Показатель	При госпитализации		В разгар заболевания		При выписке	
	n	%	n	%	n	%
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2	6,5	13	41,9	2	6,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3	9,7	6	19,4	4	12,9
Гемоглобин, г/л	13	41,9	18	58,1	14	45,2
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6	19,3	2	6,5	12	38,7
Лимфоциты, %	21	67,7	18	58,1	11	35,5
Нейтрофильные лейкоциты, %	21	67,7	18	58,1	11	35,5
ЛДГ, ЕД/л	8	25,8	11	35,5	3	9,7
АЛТ, ЕД/л	3	9,7	10	32,3	8	25,8
АСТ, ЕД/л	26	83,9	8	90,3	8	58,1
Креатинин, мкмоль/л	3	9,7	1	3,2	3	3,7
Глюкоза, ммоль/л	12	38,7	2	38,7	9	29,0
СРБ, мг/л	30	96,8	9	93,5	6	51,6
Билирубин общий, мкмоль/л	2	6,5	4	12,9	3	9,7
Общий белок, мкмоль/л	14	45,2	1	67,7	6	19,4
Протромбин по Квику, %	11	35,5	5	48,4	7	22,6
АЧТВ, с	6	19,4	9	29,0	1	3,2
МНО	12	38,7	0	32,3	4	45,2
Фибриноген, г/л	0	0	1	3,2	2	6,5
Д-димер, нг/мл	6	19,4	8	25,8	2	6,5

произошло у 12 (38,7%) женщин по акушерским показаниям: острая и прогрессирующая гипоксия плода (дистресс плода), аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, тазовое предлежание плода. Средняя кровопотеря при консервативном родоразрешении составила  $301,5 \pm 145,3$  мл, при операции кесарева сечения –  $746,6 \pm 120,7$  мл. Большинство пациенток со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 завершили беременность через естественные родовые пути (19–61,3%). Операция кесарева сечения выполнена 12 (38,7%) женщинам по акушерским показаниям: острая и прогрессирующая гипоксия плода, аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты, тазовое предлежание плода. Средняя кровопотеря при консервативном родоразрешении составила  $301,5 \pm 145,3$  мл, при операции кесарева сечения –  $746,6 \pm 120,7$  мл. Течение послеродового периода определяла скорость регресса симптомов НКИ на фоне положительной акушерской динамики. Все пациентки со среднетяжелым течением НКИ перенесли внебольничную двустороннюю полисегментарную пневмонию, 28 (90,3%) из них без дыхательной недостаточности (ДН), у 3 (9,7%) развилась ДН первой степени. Тяжелое течение НКИ у всех пациенток сопровождалось ДН, в том числе первой степени – у 9 (47,4%), второй – у 9 (47,4%) и третьей – у 1 (5,2%) пациентки. У большинства пациенток с тяжелым течением НКИ беременность протекала на фоне анемии (15–78,9%), преэклампсии (12–63,2%), ГСД (3–15,8%). Роды осложнились преимущественно ПИОВ с примесью мекония (4–21,1%) и прогрессирующей гипоксией плода (3–15,8%). У 13 (68,4%) из них роды разрешились операцией кесарева сечения. Акушерские показания представлялись острой асфиксией или прогрессирующей гипоксией плода, поперечным положением плода, несостоятельностью рубца на матке. Величина средней кровопотери после родов через естественные родовые пути составила  $277,8 \pm 107,2$  мл, после операции кесарева сечения –  $704,2 \pm 147,4$  мл. Лечение НКИ COVID-19 соответствовало действующим на момент события федеральным клиническим рекомендациям. В подключении к аппаратам искусственной вентиляции легких нуждались 2 (6,5%) пациентки со среднетяжелым и 6 (31,6%) пациенток с тяжелым течением НКИ. Родильницы со среднетяжелым течением НКИ были выписаны в удовлетворительном состоянии на  $11,6 \pm 3,9$  сутки, с тяжелым – на  $14,6 \pm 4,8$  сутки после родов. Большинство пациенток со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 при госпитализации и в динамике демонстрировали нормальную и субфебрильную температуру тела (14–45,2 и 10–32,2%). При тяжелом течении НКИ преобладала доля пациенток с фебрильной лихорадкой (13–68,4%). Средние данные результатов лабораторного обследования и число вариантов с отклонениями от нормальных значений лабораторных данных при среднетяжелом и тяжелом течении НКИ в динамике представлены в табл. 1–4.





У большинства пациенток обеих групп выявлены значительные изменения данных лабораторного исследования. Наиболее характерны следующие изменения:

- ✓ отсутствие лейкоцитоза в общем анализе крови при госпитализации с некоторым повышением числа лейкоцитов на фоне прогрессирования НКИ COVID-19;
- ✓ нейтрофилез и лимфопения при госпитализации, сменяющиеся нейтропенией и нарастанием уровня лимфоцитов к моменту выписки, более выраженные у пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19;
- ✓ умеренное повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при госпитализации и в динамике преимущественно у пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19 со снижением до нормы к моменту выписки;
- ✓ умеренное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) при госпитализации и в динамике заболевания, более выраженное при тяжелом течении НКИ COVID-19 (хотя не исключен побочный эффект медикаментозной терапии) с некоторым снижением их значений при выписке;
- ✓ анемия средней степени тяжести при тяжелом течении НКИ COVID-19;
- ✓ максимально высокие уровни С-реактивного белка (СРБ) при госпитализации, более выраженные при тяжелом течении НКИ COVID-19, с быстрым снижением в динамике после родоразрешения;
- ✓ содержание общего белка на нижней границе нормы при госпитализации с развитием гипопротейнемии в разгар заболевания и нормализацией значений к моменту выписки после родоразрешения.

В результате статистического анализа установлены достоверные различия в частоте встречаемости некоторых клинико-лабораторных данных при среднетяжелой и тяжелой формах течения НКИ COVID-19 (табл. 5).

По данным литературы, НКИ COVID-19 – системная инфекция, значительно влияющая на кроветворную систему и гемостаз. Лимфопению считают характерным прогностическим симптомом НКИ COVID-19. Исследование числа лимфоцитов и содержания маркеров воспаления (ЛДГ, СРБ) в динамике отражает степень тяжести состояния пациенток.

Сравнительный анализ частоты встречаемости вариант с отклонениями от нормальных значений в группах со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ COVID-19 по критерию  $\chi^2$  Пирсона ( $p = 0,05$ ) показал следующие достоверные различия. В группе с тяжелым течением НКИ COVID-19 достоверно чаще имели место:

- ✓ при госпитализации: повышение содержания ЛДГ ( $\chi^2 = 6,55$ ; относительный риск (ОР) 0,19 (0,05–0,72)); креатинина ( $\chi^2 = 7,22$ ; ОР 6,79 (1,52–30,39));
- ✓ в разгар заболевания: нейтрофилез ( $\chi^2 = 5,53$ ; ОР 6,14 (1,2–31,32)); повышение СРБ ( $\chi^2 = 3,86$ ; ОР 0,19 (0,03–1,12));

Таблица 3. Данные лабораторного обследования пациенток при COVID-19 тяжелой степени

Показатель	Средние значения показателей и стандартные отклонения		
	при госпитализации	в разгар заболевания	при выписке
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,6 $\pm$ 3,99	13,7 $\pm$ 4,96	7,3 $\pm$ 2,62
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,05 $\pm$ 0,56	3,63 $\pm$ 0,51	3,94 $\pm$ 0,61
Гемоглобин, г/л	101,4 $\pm$ 29,0	106,8 $\pm$ 17,9	113,7 $\pm$ 10,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	212,7 $\pm$ 74,9	281,4 $\pm$ 137,0	338,7 $\pm$ 112,6
Лимфоциты, %	15,5 $\pm$ 4,9	17,3 $\pm$ 6,2	42,1 $\pm$ 9,2
Нейтрофильные лейкоциты, %	79,5 $\pm$ 9,66	81,5 $\pm$ 12,51	55,9 $\pm$ 14,66
ЛДГ, ЕД/л	500,7 $\pm$ 295,79	692,5 $\pm$ 578,9	336,5 $\pm$ 111,95
АЛТ, ЕД/л	22,6 $\pm$ 17,66	48,5 $\pm$ 44,29	56,7 $\pm$ 71,0
АСТ, ЕД/л	83,8 $\pm$ 34,6	67,5 $\pm$ 31,8	30,4 $\pm$ 19,03
Креатинин, мкмоль/л	43,5 $\pm$ 7,1	48,6 $\pm$ 7,8	51,3 $\pm$ 4,93
Глюкоза, ммоль/л	4,9 $\pm$ 1,4	4,5 $\pm$ 1,0	4,2 $\pm$ 0,4
СРБ, мг/л	87,6 $\pm$ 86,67	72,2 $\pm$ 52,81	13,6 $\pm$ 14,45
Билирубин общий, мкмоль/л	8,64 $\pm$ 4,75	9,17 $\pm$ 10,24	7,01 $\pm$ 3,26
Общий белок, мкмоль/л	58,8 $\pm$ 4,91	55,2 $\pm$ 6,11	64,3 $\pm$ 8,59
Протромбин по Квику, %	116,5 $\pm$ 16,2	116,7 $\pm$ 13,1	115,4 $\pm$ 12,5
АЧТВ, с	23,2 $\pm$ 13,24	24,6 $\pm$ 10,04	27,6 $\pm$ 6,59
МНО	0,95 $\pm$ 0,08	0,97 $\pm$ 0,09	0,94 $\pm$ 0,04
Фибриноген, г/л	5,1 $\pm$ 1,7	5,0 $\pm$ 1,13	5,3 $\pm$ 1,2
Д-димер, нг/мл	2,28 $\pm$ 1,39	2,12 $\pm$ 1,43	1,18 $\pm$ 0,96

Таблица 4. Число (n) и доля (%) пациенток с отклонениями от нормы в данных лабораторных исследований при COVID-19 тяжелой степени

Показатель	При госпитализации		В разгар заболевания		При выписке	
	n	%	n	%	n	%
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1	5,3	7	36,8	1	5,3
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	2	10,5	8	42,1	6	31,6
Гемоглобин, г/л	11	57,9	15	79,0	11	57,9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3	15,8	3	15,8	8	42,1
Лимфоциты, %	17	89,5	17	89,5	7	36,8
Нейтрофильные лейкоциты, %	17	89,5	17	89,5	7	36,8
ЛДГ, ЕД/л	4	21,1	7	36,8	2	10,6
АЛТ, ЕД/л	3	15,8	8	42,1	7	36,8
АСТ, ЕД/л	12	63,2	17	89,5	13	68,4
Креатинин, мкмоль/л	8	42,1	6	31,6	3	15,8
Глюкоза, ммоль/л	11	57,9	10	52,6	3	15,8
СРБ, мг/л	19	100	14	73,6	11	57,9
Билирубин общий, мкмоль/л	1	5,3	4	21,0	0	0
Общий белок, мкмоль/л	12	63,2	10	52,6	4	21,1
Протромбин по Квику, %	9	36,8	9	47,4	7	36,8
АЧТВ, с	3	15,8	5	26,3	1	5,3
МНО	0	0	1	5,3	0	0
Фибриноген, г/л	5	26,3	5	26,3	4	21,1
Д-димер, нг/мл	2	10,6	3	15,8	0	0

Таблица 5. Различия частот некоторых клинико-лабораторных показателей у беременных со среднетяжелой и тяжелой формами НКИ COVID-19

Клинико-лабораторный признак	Значение критерия $\chi^2$ $p = 0,05$ (5%)
Варикозная болезнь	9,06 [Есть достоверная разница]
Соматический анамнез не отягощен	4,18 [Есть достоверная разница]
Фебрильная температура тела при госпитализации	10,31 [Есть достоверная разница]
Субфебрильная температура тела	0,73 [Достоверной разницы нет]
Нормальная температура тела при госпитализации	6,49 [Есть достоверная разница]
Число пациенток на искусственной вентиляции легких	5,53 [Есть достоверная разница]
Роды срочные	9,22 [Есть достоверная разница]
Роды преждевременные	9,22 [Есть достоверная разница]
Роды через естественные родовые пути	4,16 [Есть достоверная разница]
Родоразрешение путем операции кесарева сечения	4,16 [Есть достоверная разница]
Гипертензивные состояния	9,81 [Достоверной разницы нет]
ПИОВ	0,02 [Достоверной разницы нет]
Мекониальные околоплодные воды	0,15 [Достоверной разницы нет]
Удовлетворительное состояние новорожденного	9,06 [Есть достоверная разница]
Асфиксия новорожденного умеренной степени	9,06 [Есть достоверная разница]

✓ перед выпиской после родоразрешения: повышение ЛДГ ( $\chi^2 = 8,63$ ; ОР 0,11 (0,02–0,56)); снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) ( $\chi^2 = 8,93$ ; ОР 0,05 (0,01–0,44)).

Оценку корреляционной связи между количественными признаками в динамике заболевания проводили методом корреляционного анализа исходя из расчета коэффициента корреляции Спирмена ( $p < 0,05$ ) с оценкой тесноты (силы) связи по шкале Чеддока. Изучали связь между следующими показателями анализов крови (средние значения) в динамике, при госпитализации, через 5–7 дней на фоне лечения и перед выпиской: числом нейтрофильных лейкоцитов (первая линия неспецифической защиты организма) и содержанием СРБ (активность воспалительного процесса), между уровнем СРБ и содержанием АСТ, уровнем СРБ и содержанием ЛДГ, уровнем СРБ и содержанием АЛТ, уровнем СРБ и содержанием общего белка в динамике воспалительного процесса. Установлены статистически значимые корреляционные связи между исследованными показателями в динамике воспалительного процесса от момента госпитализации до выписки у пациенток обеих групп (табл. 6). Наблюдалась сильная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и числом нейтрофильных лейкоцитов в анализах крови в обеих группах. Между СРБ и АСТ при среднетяжелом течении COVID-19 определена прямая функциональная связь, при тяжелом течении – обратная, теснота связи заметная. Связи между остальными показателями в обеих группах носили однородный характер: между СРБ и ЛДГ – связь прямая, теснота связи заметная; СРБ и АЛТ,

СРБ и общим белком – обратная, теснота связи заметная.

### Заключение

Большинство пациенток с НКИ COVID-19 средней степени тяжести и все пациентки с тяжелым течением инфекции страдали хроническими соматическими заболеваниями. У каждой пятой пациентки со среднетяжелым течением НКИ имели место заболевания щитовидной железы; значительной доли пациенток с тяжелым течением НКИ – метаболический синдром, сахарный диабет и варикозная болезнь вен нижних конечностей. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез был представлен преимущественно медицинскими абортами и самопроизвольными выкидышами; эктопией/эктропионом шейки матки; у каждой пятой пациентки имелся рубец на матке после операции кесарева сечения. Среди осложнений течения беременности в обеих группах преобладали гипертензивные состояния, анемия и ГСД, среди осложнений родов – ПИОВ и прогрессирующая гипоксия плода (дистресс плода).

Большинство родов у пациенток с НКИ COVID-19 средней степени тяжести завершились в срок, через естественные родовые пути. При тяжелой степени НКИ COVID-19 преобладали преждевременные роды. Доля оперативного родоразрешения более чем вдвое превысила число родов через естественные родовые пути. Акушерскими показаниями к операции кесарева сечения стали острая и прогрессирующая гипоксия плода, аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка нормаль-



Таблица 6. Результаты исследования корреляционной связи между количественными показателями анализов крови в динамике (число нейтрофильных лейкоцитов и содержание СРБ; СРБ и АСТ; СРБ и ЛДГ; СРБ и АЛТ; СРБ и общий белок) в группах беременных со среднетяжелой и тяжелой формами течения НКИ COVID-19

Связь между исследуемыми признаками (средние значения показателей при госпитализации, в разгар заболевания и при выписке)	Коэффициент корреляции (r) Спирмена $p < 0,05$ Оценка связи по шкале Чеддока	
	среднетяжелое течение НКИ COVID-19	тяжелое течение НКИ COVID-19
СРБ – число лейкоцитов	0,125. Связь прямая, теснота связи слабая. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима	0,125. Связь прямая, теснота связи слабая. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима
СРБ – число нейтрофильных лейкоцитов	1,000. Связь прямая, теснота связи функциональная. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима	0,875. Связь прямая, теснота связи высокая. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима
СРБ – АСТ	0,875. Связь прямая, теснота связи высокая. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима	-0,500. Связь обратная, теснота связи заметная. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима
СРБ – АЛТ	-0,500. Связь обратная, теснота связи заметная. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима	-0,500. Связь обратная, теснота связи заметная. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима
СРБ – ЛДГ	0,500. Связь прямая, теснота связи заметная. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима	0,500. Связь прямая, теснота связи заметная. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима
СРБ – общий белок	-0,500. Связь обратная, теснота связи заметная. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима	-0,500. Связь обратная, теснота связи заметная. $r_{набл} > r_{крит}$ зависимость признаков статистически значима

но расположенной плаценты, тазовое предлежание и поперечное положение плода, несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Средний объем кровопотери при консервативном и оперативном родоразрешении в обеих группах не превысил границ нормальных значений. Течение послеродового периода определяла положительная динамика течения НКИ COVID-19, акушерских осложнений не зафиксировано.

У большинства пациенток обеих групп выявлены значительные изменения данных лабораторного исследования от момента госпитализации до выписки в динамике: отсутствие лейкоцитоза в общем анализе крови при госпитализации с повышением числа лейкоцитов на фоне прогрессирования НКИ COVID-19, нейтрофилия и лимфопения при госпитализации, сменявшиеся нейтропенией и нарастанием уровня лимфоцитов к моменту выписки, более выраженные при тяжелых формах НКИ, умеренное повышение ЛДГ при госпитализации и в динамике преимущественно у пациенток с тяжелым течением НКИ COVID-19 со снижением значений до нормы к моменту выписки, умеренное повышение уровней АЛТ и АСТ при госпитализации и в динамике заболевания, более выраженное при тяжелом течении НКИ, с некоторым снижением при выписке, максимально высокие уровни СРБ при госпитализации, более выраженные при тяжелом течении НКИ, с быстрым снижением значений в динамике, содержание общего белка на нижней границе нормы с развитием гипо-

протеинемии в разгар заболевания и нормализацией значений к моменту выписки.

При тяжелом течении НКИ COVID-19 по сравнению со среднетяжелым течением инфекции достоверно чаще встречались изменения следующих лабораторных показателей: при госпитализации повышение содержания ЛДГ и креатинина, в разгар заболевания нейтрофилия, резко выраженное повышение СРБ, перед выпиской после родоразрешения повышение ЛДГ, снижение АЧТВ.

Определены статистически значимые корреляционные связи между исследованными показателями в динамике воспалительного процесса от момента госпитализации до выписки у пациенток обеих групп. Установлено наличие сильной прямой корреляционной связи между уровнями СРБ и числом нейтрофильных лейкоцитов в анализах крови в обеих группах. Между СРБ и АСТ при среднетяжелом течении COVID-19 определено наличие прямой функциональной связи, при тяжелом течении – обратной связи. Связи между остальными показателями в обеих группах носили однородный характер: между СРБ и ЛДГ – прямая связь, между СРБ и АЛТ, СРБ и общим белком – обратная.

Полученные результаты подтверждают диагностическую значимость исследования маркеров воспаления и содержания печеночных ферментов для адекватной оценки степени тяжести состояния беременной, что может способствовать раннему началу интенсивной терапии и своевременному родоразрешению. ❁

## Литература

1. Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А. и др. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 13–21.
2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 от 05.07.2021.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 8, 2020 // [www.nih.gov/health-information/coronavirus](http://www.nih.gov/health-information/coronavirus).
4. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020; 2: 41–48.
5. Capobianco G., Sandra L., Alberti S., et al. COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 252: 543–558.
6. Gorbalenya A.E., Baric R., Baker S., et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group, 2020.
7. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Материнские и перинатальные исходы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. Проблемы репродукции. 2021; 27 (2): 130–136.
8. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm //doi.org/10.1111/eci.13209. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>.
9. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395 (10223): 497–506.
10. Lee K.S. Pneumonia associated with 2019 novel coronavirus: can computed tomographic findings help predict the prognosis of the disease? Korean J. Radiol. 2020; 21 (3): 257–258.
11. Rodriguez-Morales A., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Travel Med. Infect. Dis. 2020; 34: 101623.

## Pregnancy Outcomes in Moderate and Severe Forms of COVID-19

V.F. Bezhenar, PhD, Prof., I.A. Dobrovolskaya, PhD, I.M. Nesterov, PhD, I.M. Zheits

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

*The analysis of clinical and laboratory data on the course of pregnancy and delivery in patients with moderate and severe forms of new coronavirus infection (NCI) COVID-19 in a specialized infectious hospital in St. Petersburg in 2020-2021 (the first – fourth wave of NCI) was carried out. Most of the patients of both groups had chronic somatic diseases – chronic arterial hypertension, diabetes mellitus, varicose veins, etc. Among the complications of pregnancy, hypertensive conditions, anemia and gestational diabetes mellitus (GDM) prevailed. Childbirth was complicated by premature discharge of amniotic fluid and progressive fetal hypoxia (fetal distress). In most cases, childbirth against the background of COVID-19 of moderate severity was completed on time, through the natural birth canal. In the severe form of NCI, premature birth dominated. The proportion of cesarean section more than doubled that of childbirth through the natural birth canal. The course of the postpartum period was determined by the dynamics of the course of the COVID-19 NCI. The most significant changes in the values of laboratory parameters were determined: absence of leukocytosis in blood tests during hospitalization with an increase in the number of leukocytes against the background of infection progression; neutrophilosis and lymphopenia, followed by neutropenia and an increase in the level of lymphocytes by the time of discharge from the hospital; moderate increase in lactate dehydrogenase levels in dynamics with severe COVID-19 NCI with a decrease in values to normal by the time of discharge from the hospital; moderate increase in alanine aminotransferase levels and aspartate aminotransferases; the highest levels of C-reactive protein during hospitalization with a rapid decrease in values in dynamics; the level of total protein concentration at the lower limit of the norm with the development of hypoproteinemia at the height of the disease and normalization of values by the time of discharge of patients from the hospital. The obtained results confirm the diagnostic significance of the study of markers of inflammation and the content of liver enzymes for an adequate assessment of the severity of the pregnant woman's condition, which can contribute to the early start of intensive therapy and timely delivery.*

**Key words:** new coronavirus infection COVID-19, new coronavirus infection COVID-19 of moderate and severe degree in pregnant women, prediction of severe forms of new coronavirus infection COVID-19 in pregnant women, delivery against the background of the new coronavirus infection COVID-19



ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА  
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

29–30 ИЮНЯ  
2022

XV ЮБИЛЕЙНЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
**Мать и Дитя**

ГИБРИДНЫЙ  
ФОРМАТ



РЕКЛАМА

## Организаторы



ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России



Российское общество  
акушеров-гинекологов

## Руководители форума



Директор ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. В.И. Кулакова» Минздрава России,  
академик РАН, д.м.н., профессор  
Сухих Г.Т.



Президент РОАГ,  
академик РАН,  
д.м.н., профессор  
Серов В.Н.

Участие в научной программе  
Баранов Игорь Иванович  
+7 (495) 438-94-92  
+7 (495) 438-77-44  
i\_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта  
Анастасия Князева  
+7 (495) 721-88-66 (112)  
+7 (926) 611-23-94  
knyazeva@medievent.ru

Регистрация участников  
Николай Скибин  
+7 (495) 721-88-66 (111)  
+7 (929) 646-51-66  
reg@medievent.ru

Аккредитация СМИ  
+7 (495) 721-88-66 (125)  
+7 (926) 611-23-59  
pri@medievent.ru

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

Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | [mail@medievent.ru](mailto:mail@medievent.ru) | [medievent.ru](http://medievent.ru)



# ИНОЗИТОЛ: ОТ НАКОПЛЕННЫХ ЗНАНИЙ К НОВАЦИЯМ\*

Simona Dinicola<sup>1</sup>, Vittorio Unfer<sup>1</sup>, Fabio Facchinetti<sup>2</sup>, Christophe O. Soulage<sup>3</sup>, Nicholas D. Greene<sup>4</sup>, Mariano Bizzarri<sup>1, 5</sup>, Antonio Simone Laganà<sup>6</sup>, Shiao-Yng Chan<sup>7</sup>, Arturo Bevilacqua<sup>8</sup>, Lali Pkhaladze<sup>9</sup>, Salvatore Benvenega<sup>10</sup>, Annarita Stringaro<sup>11</sup>, Daniele Barbaro<sup>12</sup>, Marialuisa Appetecchia<sup>13</sup>, Cesare Aragona<sup>1</sup>, Maria Salomè Bezerra Espinola<sup>1</sup>, Tonino Cantelmi<sup>14</sup>, Pietro Cavalli<sup>15</sup>, Tony T. Chiu<sup>16</sup>, Andrew J. Copp<sup>4</sup>, Rosario D'Anna<sup>17</sup>, Didier Dewailly<sup>18</sup>, Cherubino Di Lorenzo<sup>19</sup>, Evanthia Diamanti-Kandarakis<sup>20</sup>, Imelda Hernández Marín<sup>21</sup>, Moshe Hod<sup>22</sup>, Zdravko Kamenov<sup>23</sup>, Eleni Kandaraki<sup>20</sup>, Giovanni Monastra<sup>1</sup>, Mario Montanino Oliva<sup>24</sup>, John E. Nestler<sup>25</sup>, Maurizio Nordio<sup>26</sup>, Ali C. Ozay<sup>27</sup>, Olga Papalou<sup>20</sup>, Giuseppina Porcaro<sup>28</sup>, Nikos Prapas<sup>29</sup>, Scott Roseff<sup>30</sup>, Monica Vazquez-Levin<sup>31</sup>, Ivana Vucenik<sup>32</sup>, Artur Wdowiak<sup>33</sup>

Адрес для переписки: Fabio.facchinetti@unimore.it

Для цитирования: Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F. и др. Инозитол: от накопленных знаний к новациям (пер. О.А. Пустотиной). Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (7): 20–42.  
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-7-20-42

<sup>1</sup> Systems Biology Group Lab, 00161 Rome, Italy

<sup>2</sup> Obstetrics and Gynecology Unit, Mother-Infant and Adult Department of Medical and Surgical Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, 41121 Modena, Italy

<sup>3</sup> CarMeN Lab, INSA-Lyon, INSERM U1060, INRA, University Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

<sup>4</sup> Newlife Birth Defects Research Centre and Developmental Biology and Cancer Programme, Institute of Child Health, University College London, London WC1E 6BT, UK

<sup>5</sup> Department of Experimental Medicine, University La Sapienza, 00161 Rome, Italy

<sup>6</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital "Filippo Del Ponte", University of Insubria, 21100 Varese, Italy

<sup>7</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 119228, Singapore

<sup>8</sup> Department of Dynamic and Clinical Psychology, Sapienza University, 00161 Rome, Italy

<sup>9</sup> Zhordania and Khomasuridze Institute of Reproductology, Tbilisi 0112, Georgia

<sup>10</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, 98122 Messina, Italy

<sup>11</sup> National Center for Drug Research and Evaluation, Italian National Institute of Health, 00161 Rome, Italy

<sup>12</sup> U.O. Endocrinology in Livorno Hospital, USL Nordovest Toscana, 57100 Livorno, Italy

<sup>13</sup> Oncological Endocrinology Unit, Regina Elena National Cancer Institute, IRCCS, 00161 Rome, Italy

<sup>14</sup> Institute for Interpersonal Cognitive Therapy, 00100 Rome, Italy

<sup>15</sup> Humanitas Research Hospital, Rozzano, 20089 Milan, Italy

<sup>16</sup> IVF Centre, Hong Kong 999077, China

\* Оригинальная статья Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F., et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches опубликована в Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 10575; <https://doi.org/10.3390/ijms221910575>. В журнале «Эффективная фармакотерапия» статья публикуется под ред. О.А. Пустотиной, д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, члена международной группы экспертов изучения инозитола (EGOI) (ORCID 0000-0001-6117-7270, e-mail: pustotina@gmail.com).

- <sup>17</sup> Department of Human Pathology, University of Messina, 98122 Messina, Italy
- <sup>18</sup> Faculty of Medicine, University of Lille, 59000 Lille, France
- <sup>19</sup> Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome Polo Pontino, 04100 Latina, Italy
- <sup>20</sup> Department of Endocrinology and Diabetes, HYGEIA Hospital, Marousi, 15123 Athens, Greece
- <sup>21</sup> Human Reproduction Department, Hospital Juárez de México, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico City 07760, Mexico
- <sup>22</sup> Department of Obstetrics and Gynecology Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv 6997801, Israel
- <sup>23</sup> Department of Internal Medicine, Medical University of Sofia, 1431 Sofia, Bulgaria
- <sup>24</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Santo Spirito Hospital, 00193 Rome, Italy
- <sup>25</sup> Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23284, USA
- <sup>26</sup> A.S.L. RMF, 00053 Civitavecchia, Italy
- <sup>27</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Near East University Hospital, Nicosia 99138, Cyprus
- <sup>28</sup> Women's Health Centre, USL UMBRIA 2, 05100 Terni, Italy
- <sup>29</sup> IAKENTRO, Infertility Treatment Center, 54250 Thessaloniki, Greece
- <sup>30</sup> Reproductive Endocrinology and Infertility, South Florida Institute for Reproductive Medicine (IVFMD), Boca Raton, FL 33458, USA
- <sup>31</sup> Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME, CONICET-FIBYME), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina (CONICET), Buenos Aires 2490, Argentina
- <sup>32</sup> Department of Medical & Research Technology and Pathology, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, MD 21201, USA
- <sup>33</sup> Diagnostic Techniques Unit, Medical University of Lublin, 20-081 Lublin, Poland

Мио-инозитол (МИ) и D-хиро-инозитол (ДХИ) являются природными соединениями, участвующими во многих биологических процессах. После того как было обнаружено влияние МИ и ДХИ на передачу эндокринных сигналов, эти соединения стали активно применяться для лечения различных гинекологических и эндокринологических заболеваний. В связи с хорошей переносимостью они являются отличной альтернативой другим сенситизаторам инсулина, а также эффективным методом профилактики и лечения метаболических и репродуктивных заболеваний, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гестационный сахарный диабет (ГСД) и нарушение мужской фертильности, в частности аномалии сперматозоидов. Помимо участия в метаболических процессах МИ и ДХИ оказывают влияние на стероидогенез, регулируя пулы андрогенов и эстрогенов, причем в противоположных направлениях. Из-за сложных механизмов действия инозитола его терапевтический потенциал все еще находится в стадии изучения. Продолжаются исследования по выявлению неизученных функций и механизмов действия инозитола, которые откроют новые перспективы его применения в клинической практике. Данный обзор включает в себя как ранее накопленные данные об инозитоле, так и новую информацию об участии ДХИ в стероидогенезе. В частности, ДХИ опосредует индуцированный инсулином биосинтез тестостерона в тека-клетках яичников и напрямую влияет на синтез эстрогенов, модулируя экспрессию фермента ароматазы. Яичники, как и другие органы и ткани, характеризуются определенным физиологическим соотношением МИ и ДХИ, которое зависит от состояния и функциональных потребностей. Изменение соотношения инозитола может быть причиной патологических состояний, вызывающих дисбаланс половых гормонов. Подобные ситуации, как правило, возникают на фоне ряда заболеваний, таких как СПКЯ, или становятся следствием приема некоторых фармакологических препаратов. Терапия инозитолом, с учетом его физиологической роли в организме и негативных последствий в случае нарушения физиологического соотношения МИ и ДХИ, преследует две основные цели: 1) восстановление физиологического соотношения стереоизомеров инозитола; 2) контролируемое изменение их соотношения для достижения определенного терапевтического эффекта.

**Ключевые слова:** мио-инозитол, D-хиро-инозитол, эпимераза, ФСГ, СПКЯ, стероидогенез, ароматаза, тестостерон, ГСД, ДНТ

## Введение: обзор инозитола

История открытия и биологическая роль инозитола. Интерес научного сообщества к инозитолу, особенно в области гинекологии и эндокринологии, возник только в последние 20 лет, хотя вещество было открыто исследователями достаточно давно. В 1850 г. немецкий врач и химик J.J. Scherer выделил гексагидроксициклогексан из мышечных клеток и назвал молекулу «инозитол» по комбинации греческих терминов (iz («сухожилие, волокно»), ose (обозначение углевода), ite («сложный эфир»), ol («спирт»)), а также из-за его сладкого вкуса [1]. Лишь

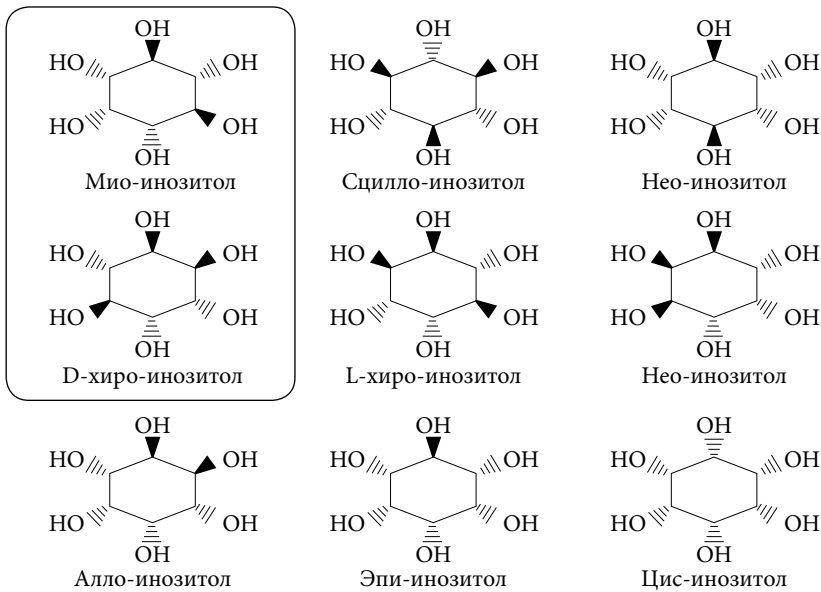


Рис. 1. Структура девяти стереоизомеров инозитола. МИ и ДХИ – самые распространенные изомеры инозитола

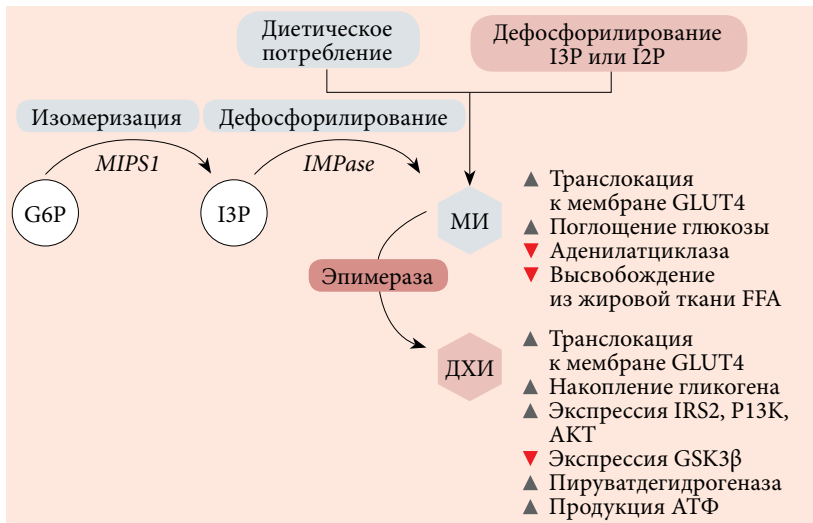


Рис. 2. Синтез, источники и роль МИ и ДХИ в качестве вторичных мессенджеров инсулина (I3P – инозитол-3-фосфат, I2P – инозитолбифосфат. MIPS1 – мио-инозитолфосфатсинтаза, IMPase – инозитолмонофосфатаза. G6P – глюкозо-6-фосфат, GLUT4 – переносчик глюкозы 4-го типа, FFA – свободные жирные кислоты, IRS2 – рецептор инсулина 2-го типа, P13K – фосфоинозитид-3-киназа, GSK3β – киназа гликогенсинтазы 3β, АТФ – аденозинтрифосфат)

через много лет L. Maquenne установил структуру инозитол-циклогексанола, выделив его из листьев растений [2]. Столетие спустя в блестящей работе Т. Posternak была описана конфигурация основного изомера инозитола в тканях эукариот мио-инозитола (МИ) [3]. Структура гексагидроксициклогексана существует в форме девяти различных стереоизомеров: цис-, эпи-, алло-, мио-, нео-, сцилло-, L-хиро-, D-хиро- и муко-инозитол (рис. 1) [4].

МИ – это органический осмолит, регулирующий клеточный ответ на окружающую гипертоническую среду. При повышении внеклеточного давления МИ поступает в клетки как путем простой диффузии, так и с помощью сложной системы транспортеров: натриевых транспортеров МИ (SMIT1 и SMIT2) и H<sup>+</sup>-связанных транспортеров МИ (HMIT) [5–7]. Транспортеры инозитола были обнаружены в нескольких тканях, включая почки, мозг, печень, поджелудочную железу, плаценту, сердце и скелетные мышцы [8, 9].

Инозитол является важным компонентом структурных липидов, а именно фосфатидилинозитола (PI) и его различных фосфатов, включая липиды фосфатидилинозитол фосфата (PIP) [10]. МИ в основном встроено в мембраны эукариотических клеток в виде фосфатидил-миоинозитола, предшественника инозитол-3-фосфата (I3P), который действует как вторичный мессенджер в передаче нескольких эндокринных сигналов, включая фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тиреотропный гормон и инсулин.

В организм человека МИ поступает с пищей в количестве около 1 г в день. Его источниками являются злаки, бобовые, масляные семена и орехи [11]. Но значительная часть суточной потребности синтезируется самим организмом (около 4 г в день). При этом основным органом, производящим МИ, являются почки.

Физиологически МИ синтезируется из глюкозо-6-фосфата (G6P), который изомеризуется в инозитол-3-фосфат (I3P) с помощью фермента D-3-мио-инозитол-фосфатсинтазы (инозитолсинтаза, Ino1 или MIPS1) [12], затем дефосфорилируется с помощью инозитолмонофосфатазы-1 (IMPA-1) в свободный МИ [13]. Свободный МИ также образуется путем дефосфорилирования инозитол-1,4,5-трифосфата (I3P) и инозитол-1,4-бисфосфата (I2P).

Когда эндогенная продукция МИ недостаточна для выполнения биологических функций в организме, появляется необходимость восполнения инозитола через определенные продукты питания и/или биологические добавки [14] (рис. 2).

МИ активирует внутриклеточное перемещение транспортера глюкозы GLUT4 к клеточной мембране, обеспечивая поступление глюкозы внутрь клетки, а также ингибирует аденилатциклазу, тем самым снижая образование свободных жирных кислот из жировой ткани [15, 16]. Не случайно ткани с высоким уровнем потребления глюкозы, такие как мозг, сердце и яичники, содержат большое количество МИ [17].



При стимуляции инсулином тканеспецифичного фермента эпимераза МИ конвертируется в другой стереоизомер инозитола – ДХИ [18]. Это односторонняя реакция, которая позволяет каждому органу и ткани регулировать определенное физиологическое соотношение между МИ и ДХИ для обеспечения нормальных метаболических процессов и, следовательно, физиологического состояния. ДХИ стимулирует гликогенсинтазу, поэтому его концентрация высока в тканях, депонирующих гликоген, таких как печень и скелетные мышцы [16]. Помимо этого ДХИ увеличивает экспрессию мРНК и экспрессию белков IRS2, PI3K и АКТ, повышает уровень белка Р-АКТ и подавляет GSK3 $\beta$  [19], таким образом играя ключевую роль в передаче сигналов инсулина и других гормонов. Посредством данных реакций ДХИ снижает количество цитозольной глюкозы, создавая градиент концентрации, который активирует транспортеры GLUT4 в клеточной мембране и стимулирует их к клеточному поглощению глюкозы. Данные транспортеры экспрессируются во внутриклеточных везикулах и под влиянием ДХИ перемещаются к клеточной мембране [20]. ДХИ также индуцирует гликолиз, активируя пируватдегидрогеназу для включения глюкозы в цикл Кребса с образованием аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [21, 22]. Благодаря перечисленным механизмам МИ и ДХИ оказывают инсулин-сенситизирующее действие, снижая потребность тканей в инсулине с последующим снижением его концентрации в крови [23].

Впервые использовать добавки инозитола в качестве медиаторов инсулина предложили J. Larnet и соавт. [22–25]. Они выделили и очистили два гликана, содержащих ДХИ и МИ. Оба гликана проявляли свойства миметика инсулина при введении *in vivo*. Так, при внутривенном введении эти соединения дозозависимо снижали гипергликемию у крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом. В то же время при внутрибрюшинном введении они стимулировали включение меченой глюкозы в гликоген в мышцах диафрагмы крыс [26]. Одновременно J.E. Nestler и соавт. подтвердили инсулиномиметическое воздействие гликана, содержащего ДХИ (названного INS-2), на тека-клетки яичников человека [27, 28]. Они установили, что и инсулин, и ДХИ стимулировали биосинтез тестостерона, который блокировался антителом, направленным против этого гликана (рис. 3).

Открытие инсулинсенситизирующих свойств инозитола вызвало большой резонанс в научном сообществе. Вместе с тем значительно возросло количество исследований, связанных с их использованием в клинической практике.

#### Инозитол и репродукция человека

Стало также известно, что помимо участия в метаболизме глюкозы инозитол тесно связан с репродуктивной функцией как у женщин, так и у мужчин. В частности, у женщин МИ является вторичным мес-

сенджером ФСГ (рис. 4) и непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе [29]. Он регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует ФСГ-индуцированную выработку антимюллерова гормона (АМГ), играет ключевую роль в развитии и транспортировке зрелых ооцитов, а также положительно влияет на качество эмбрионов [29].

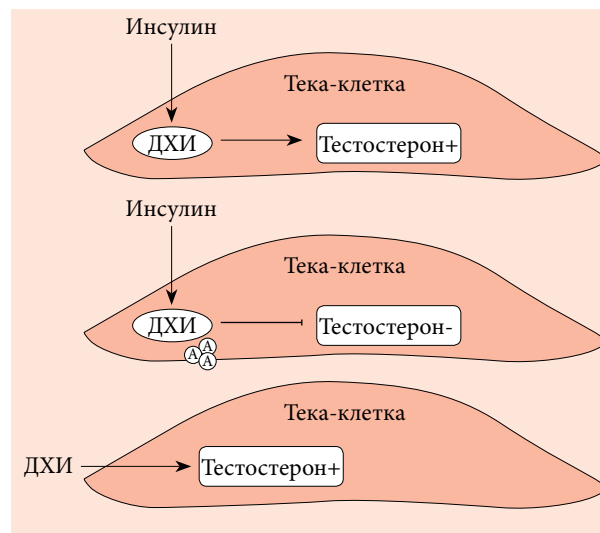


Рис. 3. Инсулино-миметическое действие ДХИ. Как инсулин, так и ДХИ стимулируют выработку тестостерона тека-клетками яичников. Антитела А блокируют выработку тестостерона

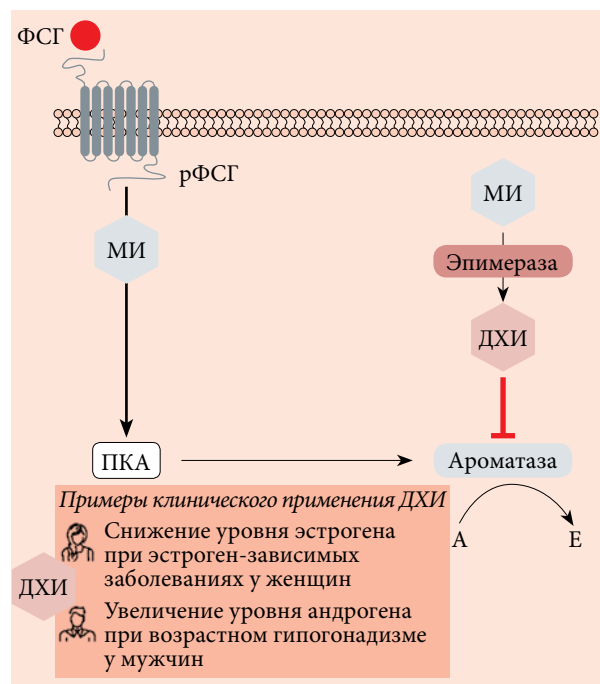


Рис. 4. МИ и ДХИ влияют на активность ароматазы в противоположном направлении (ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, рФСГ – рецептор ФСГ, ПКА – протеинкиназа А, А – андроген, Э – эстроген)

Яичники, как и другие органы и ткани, характеризуются определенным соотношением МИ и ДХИ, поддерживающим их здоровое состояние и необходимые функции (таблица) [18, 30, 31]. Принимая во внимание указанные свойства стереоизомеров инозитола, логично предположить, что концентрация МИ в репродуктивных органах женщины значительно выше концентрации ДХИ и имеет ключевое значение в здоровье яичников. В то же время высокая концентрация ДХИ, наоборот, способна негативно влиять на качество ооцитов и бластоцист [30].

Рассматривая влияние инозитола на репродуктивную функцию, необходимо учитывать и другой эффект инозитола, а точнее, его влияние на стероидогенез, хотя данный вопрос остается не до конца изученным. Известно, что МИ и ДХИ оказывают непосредственное, но противоположное влияние на уровень андрогенов и эстрогенов в организме.

J. Larner и J.E. Nestler сфокусировали внимание прежде всего на ДХИ, сделав вывод о том, что этот стереоизомер инозитола влияет на стероидогенез, стимулируя выработку андрогенов тека-клетками яичников. Позднее S. Sacchi и соавт. предложили второй механизм, с помощью которого ДХИ может влиять на стероидогенез, а именно путем модуляции экспрессии фермента ароматазы и прямого подавления образования эстрогенов [32]. Принимая во внимание роль соотношения стереоизомеров инозитола для функционирования тканей, становится понятно, что нарушение физиологической пропорции МИ/ДХИ способно вызывать дисбаланс половых гормонов, наблюдаемый, например, при СПКЯ, или возникнуть вторично при приеме некоторых фармакологических препаратов в результате нарушения абсорбции в кишечнике или конкуренции с глюкозой в продуктах питания и напитках.

С учетом возрастающего интереса со стороны медицинского сообщества к клиническому применению инозитола, а также полученных доказательств о новых эффектах ДХИ целью настоящей публикации стало представление наиболее достоверных

данных о применении инозитола в клинической практике, а также презентация новых терапевтических подходов к возможному применению инозитола в новых областях медицины.

Несистематический обзор был проведен на основе следующих баз данных: MEDLINE, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register), Health Technology Assessment Database, а также Web of Science.

Рассматривались статьи исключительно на английском языке, без ограничений по году публикации. Ключевые слова, используемые для поиска данных: мио-инозитол; D-хиро-инозитол; эпимераза; ФСГ; СПКЯ; стероидогенез; ароматаза; тестостерон; ГСД; ДНТ (дефекты нервной трубки).

Найденные публикации просматривались двумя независимыми экспертами на предмет совпадения с клиническим вопросом данного несистематического обзора. Далее два других независимых члена экспертной группы тщательно рассматривали полный текст отобранных статей. В случае возникновения разногласий между двумя проверяющими привлекался третий независимый эксперт. При отборе публикаций оба автора независимо друг от друга извлекли из них данные об особенностях исследования, группах населения, типах вмешательства и терапевтических результатах. Все разногласия разрешались путем обсуждения (с привлечением при необходимости третьего автора). С учетом особенностей отбора был проведен повествовательный синтез результатов из отобранных исследований.

Терапия инозитолом, с учетом его физиологической роли в организме и негативных последствий в случае нарушения физиологического соотношения МИ и ДХИ, преследует две основные цели: восстановление физиологического соотношения инозитола и контролируемое изменение соотношения для достижения конкретного терапевтического эффекта.

### Эффективность применения инозитола в репродукции человека

Применение инозитола и женская репродукция (СПКЯ, метаболизм и овуляция)

СПКЯ – наиболее распространенное эндокринное заболевание среди женщин репродуктивного возраста. Согласно Роттердамским критериям, для постановки диагноза требуется не менее двух из следующих критериев: хроническая овуляторная дисфункция (олиго- или ановуляция, аменорея), эхографические признаки поликистозных яичников и гиперандрогения [33].

Инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия играют центральную роль в патогенезе СПКЯ [34, 35], оказывая прямое и косвенное влияние на развитие гиперандрогении и связанных с ней клинических проявлений. Инсулин способен напрямую стимулировать тека-клетки яичников к выработке повышенных уровней андрогенов и подавлять продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что приводит к повышению

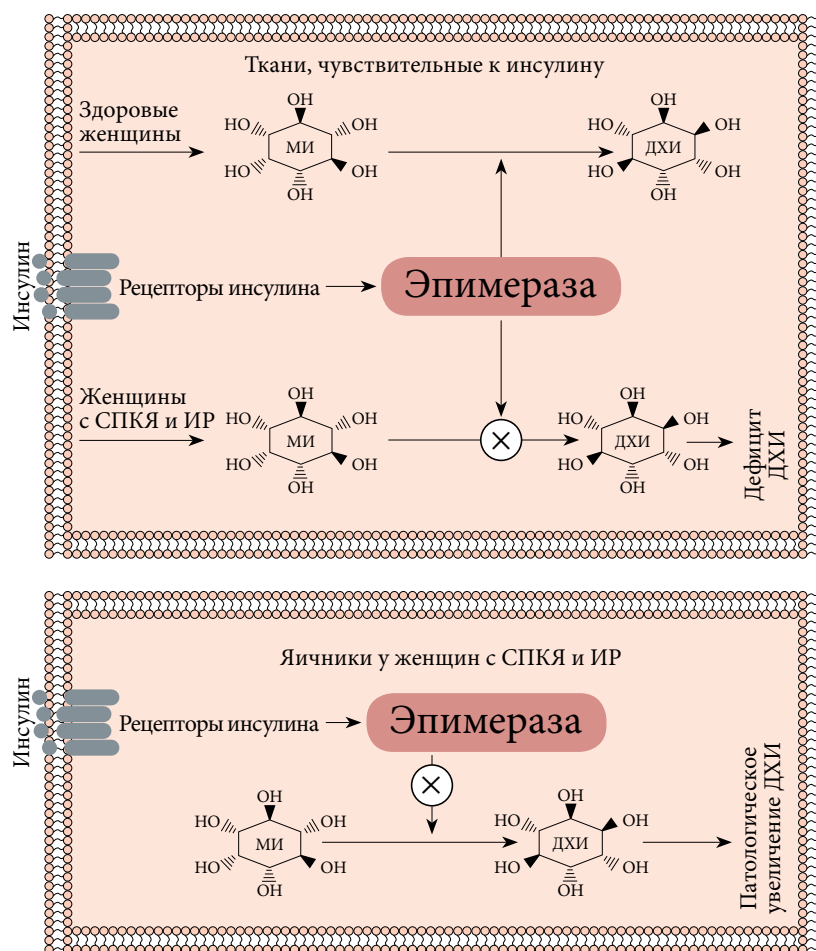
Соотношение МИ к ДХИ в различных тканях в физиологических условиях и при инсулинорезистентности

Показатель	Физиологическое состояние		Инсулинорезистентность	
	МИ, %	ДХИ, %	МИ, %	ДХИ, %
Жировая ткань	65	35	98	2
Печень	70	30	99,3	0,7
Мышцы	74	26	98,1	1,9
Кровь	97	3	99,6	0,4
Почки	98	2	98,2	1,8
Кишечник	98	2	98,2	1,8
Селезенка	98,8	1,2	99	1
Сердце	99,5	0,5	99,3	0,7
Мозг	99,5	0,5	99,2	0,8
Фолликулярная жидкость	99,05	0,98	18	85
Тека-клетки яичников	95,24	4,76	16,67	83,33

уровня свободных андрогенов в крови. Эффективность инсулин-сенситизирующих препаратов, таких как метформин и тиазолидинионы, в улучшении овуляторной функции и снижении избытка андрогенов у пациенток с СПКЯ является дополнительным доказательством патогенной роли ИР при СПКЯ [36].

В этом контексте инозитол, с учетом его метаболической и гормональной активности, может быть предложен в качестве эффективной и хорошо переносимой альтернативы данным препаратам.

На Первой международной консенсусной конференции в 2013 г., посвященной роли МИ и ДХИ в акушерстве и гинекологии, было признано, что оба стереоизомера инозитола участвуют в патогенезе СПКЯ, а клинические исследования доказали их широкие терапевтические возможности в улучшении метаболических параметров и репродуктологии [37]. Примечательно, что для таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, характерно снижение чувствительности рецепторов многих тканей к инсулину, что приводит к уменьшению активности эпимеразы и продукции ДХИ [18, 38]. Однако в отличие от большинства тканей яичники могут сохранять нормальную чувствительность к инсулину, даже несмотря на наличие системной ИР. Действительно, согласно так называемому парадоксу яичников, последние никогда не становятся инсулинорезистентными, и поэтому компенсаторная гиперинсулинемия чрезмерно стимулирует активность эпимеразы яичников, вызывая избыточный синтез ДХИ за счет конвертации из МИ [39, 40] (рис. 5). В результате возникающее нарушение соотношения МИ и ДХИ в яичниках может участвовать в патогенезе СПКЯ у инсулинорезистентных пациенток. Фактически увеличение концентрации ДХИ способствует синтезу андрогенов, в то время как снижение уровня МИ ухудшает передачу сигналов ФСГ и качество ооцитов [21, 40]. Два независимых исследования показали, что в яичниках здоровых женщин количество МИ значительно превышает ДХИ (в соотношении примерно 100:1). Напротив, в яичниках пациенток с СПКЯ были обнаружены выраженный недостаток уровня МИ и повышенное содержание ДХИ (соотношение снизилось до 0,2:1). Теория «парадокса яичников» объясняет, почему употребление ДХИ, особенно в высоких дозах (> 1200 мг) и в течение длительного периода времени (свыше трех месяцев), не дает эффективных результатов в лечении СПКЯ, несмотря на некоторые обнадеживающие результаты, полученные в 1999 г. [41]. В данном исследовании пациенткам с СПКЯ, страдавшим избыточным весом и гиперинсулинемией, назначали 1200 мг ДХИ в день в течение 6–8 недель. В результате лечения снизился уровень свободного тестостерона, улучшились овуляторная функция и метаболические параметры. Предположительно лечение ДХИ снижало системные уровни инсулина, что приводило к увеличению концентрации МИ в яичниках, а соответственно улучшало чувствительность к ФСГ и восстанавливало овуляцию в краткосроч-



**Рис. 5. Инсулин стимулирует фермент эпимеразу, конвертирующую МИ в ДХИ. В тканях-мишенях инсулина у пациенток с СПКЯ наблюдается снижение активности эпимеразы, а следовательно, системный дефицит ДХИ. Яичники женщин с СПКЯ и ИР сохраняют нормальную чувствительность к инсулину («яичниковый парадокс»); гиперинсулинемия чрезмерно стимулирует эпимеразу для конверсии МИ в ДХИ, что приводит к патологической перегрузке ДХИ**

ной перспективе. Та же группа исследователей попыталась воспроизвести свои результаты, назначив женщинам с СПКЯ 2400 мг ДХИ в течение шести недель [42]. Авторы исследования установили, что, хотя чувствительность к инсулину и метаболические параметры значительно улучшились, уровни тестостерона не показали тенденции к снижению, которая наблюдалась ранее. Уровень тестостерона после лечения ДХИ не снизился. Напротив, его средние значения незначительно увеличились (общий тестостерон +14,7% по сравнению с базальным уровнем, свободный тестостерон +29%). Когда доза ДХИ превысила 2400 мг/день, улучшения ни метаболической, ни гормональной картины не наблюдалось, что подтвердило возможность различных доз ДХИ вызывать разнонаправленные эффекты. В отношении МИ, наоборот, несколько независимых исследований подтвердили его эффективность и безопасность в улучшении клинической картины

при лечении симптомов СПКЯ [43]. При этом наиболее многообещающие результаты наблюдались при лечении женщин с СПКЯ в сочетании с ожирением и ИР комбинированной терапией МИ и ДХИ в соотношении 40:1 [44–50], тогда как ни одно другое соотношение не показало такой клинической состоятельности [51]. Соотношение 40:1 считается наиболее близким к физиологическому соотношению в плазме у здоровых женщин [51–54], что демонстрирует целесообразность его назначения для восстановления физиологического баланса МИ и ДХИ. Между тем в другом исследовании [55] количество ДХИ в соотношении 40:1 рассматривалось как слишком низкое и предлагалось увеличить количество ДХИ в соотношении. Однако использование ДХИ в высоких дозах и в течение длительного времени вызывает определенные опасения [56].

#### Инозитол и течение беременности (профилактика ДНТ у фолат-резистентных женщин и ГСД)

Повышенная во время беременности ИР в сочетании с гипергликемией формирует клиническую картину ГСД. ГСД ассоциирован с осложнениями как для будущей матери (гестационная гипертензия, риск кесарева сечения и развитие диабета 2-го типа в долгосрочной перспективе), так и для ребенка (преждевременные роды, врожденные аномалии, макросомия, микросомия, неонатальная гипогликемия и респираторный дистресс-синдром) [57]. Кроме того, дети, родившиеся от женщин с ГСД, находятся в группе риска развития нарушения регуляции глюкозы в более позднем возрасте, а также наследуют риск развития диабета и ожирения [58]. Поэтому всем беременным рекомендовано проходить скрининг ГСД [59] на ранних сроках и между 24-й и 28-й неделями беременности.

В современной научной литературе представлены три основных подхода к лечению ГСД: изменение образа жизни (диета и физическая активность), терапия метформинем или инсулином и употребление инозитола в форме биологически активной добавки. Соответствующая диета и физическая активность являются первой линией терапии по снижению уровня сахара в крови. Если изменение образа жизни не дает желаемых результатов, рекомендуется фармакологическая терапия. Метформин все чаще назначается во время беременности из-за его гипогликемического эффекта [60–64]. Однако демонстрируемый в более ранних клинических исследованиях [65–67] эффект метформина в снижении риска развития ГСД не был подтвержден в последующих исследованиях [68]. И хотя в целом прием метформина во время беременности считается безопасным, убедительных данных о долгосрочной безопасности у потомства нет [60–62].

Наряду с этим в ряде клинических исследований убедительно продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость инозитола, главным образом МИ, в профилактике и лечении ГСД. Результаты двух метаанализов исследований показали, что именно МИ, даже в большей степени, чем ДХИ или

их комбинация, снижает частоту ГСД, улучшает показатели гликемии, липидного профиля и ИР, а также уменьшает потребность в инсулиновой терапии в случае развития ГСД [69, 70]. Другие независимые обзоры также подтвердили потенциал МИ в предотвращении ГСД у отдельных групп женщин [71–73]. Интересные результаты лечения ГСД получены в недавнем исследовании R. D'Anna и соавт. [74]. Ученые исследовали группу из 120 пациенток с ГСД, которая была рандомизирована на две подгруппы: 60 женщин группы лечения получали добавку 2 г МИ, 50 мг альфа-лактальбумина ( $\alpha$ -LA) и 200 мкг фолиевой кислоты два раза в день, 60 женщин контрольной группы – 200 мкг фолиевой кислоты два раза в день. В группе женщин, получавших лечение комбинацией МИ и  $\alpha$ -LA, наблюдались снижение ИР, уменьшение количества пациенток, нуждающихся в инсулине, сокращение окружности талии у плода и толщины подкожной жировой ткани новорожденных по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в группе лечения отсутствовали случаи преждевременных родов, в то время как в контрольной группе их насчитывалось 15,2% от общего числа родов.

Примерно в тот же период было опубликовано международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (NiPPeR) [75], в котором представлено независимое от предыдущих исследований мнение. В данном исследовании авторы изучали влияние на гестационную гликемию биологических добавок, содержащих МИ, пробиотики и несколько микронутриентов, принимаемых с прекоцепционного периода и на протяжении всей беременности. Авторам не удалось воспроизвести результаты предыдущих исследований: не выявлено каких-либо существенных изменений гестационной гликемии, частоты ГСД и макросомии. Они предположили, что отсутствие эффекта в отношении снижения гликемии обусловлено в первую очередь дизайном исследования, в котором в основном участвовали здоровые женщины (многие из них не имели повышенного риска ГСД), а также возможным конкурирующим действием компонентов в комбинации. Кроме того, значительная часть испытуемых принадлежала к азиатской расе (китайки и др.). Не исключено, что, если бы МИ принимался отдельно, результаты были бы наиболее приближены к предыдущим исследованиям.

В целом, несмотря на обнадеживающие данные в различных группах риска, таких как женщины с ожирением и/или СПКЯ, полученных результатов все еще недостаточно для включения МИ в качестве рутинной биологической добавки в клинические рекомендации по ведению ГСД. Тем не менее члены экспертной группы сходятся во мнении, что назначение МИ на ранних сроках беременности является эффективной профилактикой ГСД. Не исключено, что в скором времени добавки МИ будут включены в протоколы по ГСД.

Предполагается также, что дефицит инозитола в организме беременной связан с ДНТ и некоторыми

другими пороками развития спинного и головного мозга плода [76]. Полученные в исследованиях данные подтверждают высокую потребность в инозитоле при зародании нервной трубки у плода, а также связь между недостатком инозитола и развитием ДНТ на фоне ГСД.

Прямая потребность в инозитоле при закрытии нервной трубки была показана у грызунов, у которых дефицит инозитола в культуре эмбрионов приводил к краниальным ДНТ [77, 78]. У людей также была выявлена зависимость между низким содержанием МИ в сыворотке крови матери и возникновением дефекта закрытия позвоночного столба (*spina bifida*) у плода [79], что в свою очередь может указывать на связь между дефицитом инозитола и ДНТ, как и в случае с грызунами. Существует гипотеза, что генетические дефекты мио-инозитолсинтазы *ISYNA1*, которая также экспрессируется в плаценте и желточном мешке [80, 81], могут приводить к низкому уровню клеточного МИ у матери и/или плода, а следовательно, развитию ДНТ. Однако исследование «случай – контроль» не подтвердило данного предположения [82]. В то же время в первые недели беременности концентрация инозитола в эмбриональном компартменте значительно выше, чем в материнской сыворотке [83]. Это говорит о том, что активные транспортные механизмы для инозитола, опосредованные переносчиками, устанавливаются на ранних сроках беременности и/или имеет место значительная продукция инозитола плацентой/плодом [84].

Доказательства эффективности инозитола в качестве профилактики спинальных ДНТ были получены в исследованиях на мышах с курчавым хвостом, у которых фолиевая кислота не оказывала эффективного действия аналогично с фолат-резистентными пациентами [85]. Добавка инозитола снижала частоту расщепления позвоночника у этих мышей (рис. 6), причем при введении их как матерям, так и в культуру эмбрионов [86]. Как МИ, так и ДХИ способны предотвращать ДНТ у моделей с курчавым хвостом с вовлечением специфических изоформ протеинкиназы С [87, 88].

Высокое содержание МИ в развивающейся центральной нервной системе, скелете и сердечной мышце обосновывает высокую потребность эмбриона в этой биологической добавке [89]. МИ действует как предшественник образования фосфоинозитидов, которые опосредуют передачу внутриклеточных сигналов [76, 90]. МИ, равно как и другие полиолы, способен выполнять множество функций во время эмбриогенеза, действуя в качестве осмолита и способствуя расширению амниотической и целомической полостей, обеспечивает предшественниками компоненты клеточной мембраны и поставляет субстраты для пентозофосфатного пути, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот [83]. Помимо этого высокая концентрация полиолов в эмбриональном компартменте может отражать зависимость эмбриогенеза от их метаболизма, что позволяет поддерживать концентрацию АТФ и окислительно-восстановитель-

ный потенциал в период раннего развития эмбриона в среде с низким содержанием кислорода [83]. Помимо прямой потребности МИ для формирования нервной трубки баланс инозитола в организме матери играет не последнюю роль в развитии ДНТ у матерей с ГСД и ожирением [91, 92]. Хотя еще не выявлен точный алгоритм возникновения ДНТ на фоне материнского диабета и ожирения, вполне вероятно, он связан с нарушением метаболизма глюкозы. Поэтому гиперинсулинемия рассматривается в качестве предполагаемого фактора риска возникновения ДНТ плода у матерей с ожирением и диабетом [93]. Кроме того, ДНТ в значительной степени связан с избыточным потреблением сахара матерями, даже если они не страдают диабетом, а также с признаками метаболического синдрома [94–96]. У эмбрионов грызунов, подвергшихся индуцированному диабету, наблюдались дефицит инозитола в тканях и повышенная концентрация глюкозы [98, 99]. Добавление МИ в рацион таких животных восстанавливало содержание МИ в тканях и снижало частоту возникновения ДНТ, что подтверждает гипотезу о роли дефицита МИ в механизме развития диабетической эмбриопатии [100, 101]. Предполагается, что основными факторами риска возникновения ДНТ являются генетическая предрасположенность и условия окружающей среды, в том числе питание матери [102].

Многочисленные исследования доказывают, что снижение концентрации фолиевой кислоты в крови ма-

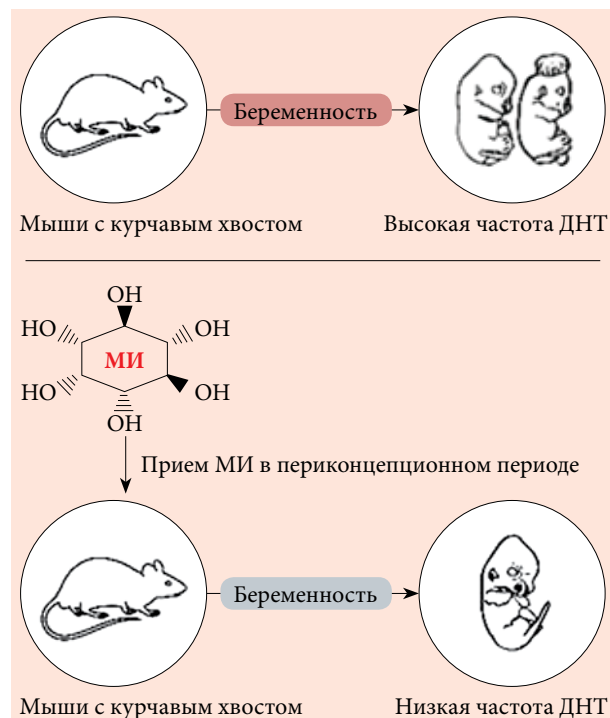


Рис. 6. Мыши с курчавым хвостом обладают генетической резистентностью к фолиевой кислоте, чем и объясняется у них высокая частота ДНТ. Назначение МИ при планировании беременности может быть эффективным средством профилактики ДНТ

тери может предрасполагать к возникновению ДНТ у плода. При этом периконцепционная профилактика фолиевой кислотой посредством биологических добавок или обогащения пищи значительно снижает этот риск [103–105]. Тем не менее фолиевая кислота не обеспечивает полной профилактики рецидивов или возникновения ДНТ. Такие случаи описывают как «фолат-резистентные ДНТ» [106].

После удачной профилактики ДНТ на модели мышей с курчавым хвостом, резистентных к фолиевой кислоте, 12 фолат-резистентным пациенткам с ДНТ плода в анамнезе были назначены добавки МИ в качестве возможного средства профилактики рецидива ДНТ при последующей беременности [107, 108]. Все дети родились без ДНТ, что лишь укрепило уверенность в необходимости проведения более крупных рандомизированных исследований.

В двойное слепое клиническое исследование I/II фазы «случай – контроль» (PONTI) были включены женщины с одной или несколькими предыдущими беременностями с ДНТ, которые планировали новую беременность [109]. Было рандомизировано 47 участников, которым до зачатия ежедневно назначали 1 г МИ + 5 мг фолиевой кислоты или плацебо + фолиевую кислоту. В исследовании участвовали и другие нерандомизированные женщины. Среди 35 беременных, получавших МИ, не наблюдалось ни одного рецидива ДНТ, в то время как среди 22 беременных, принимавших только фолиевую кислоту, зарегистрировано три случая ДНТ. Данные исследования убедительно свидетельствуют о потенциальной пользе комплексной добавки МИ и фолиевой кислоты в период планирования беременности, особенно для фолат-резистентных пациенток с ДНТ плода в анамнезе.

С учетом безопасности и хорошей переносимости МИ назначение комбинации «мио-инозитол + фолиевая кислота» представляется целесообразным для любой женщины с высоким риском ДНТ. Более того, данные, полученные в клинических исследованиях, диктуют необходимость дальнейшего полномасштабного клинического исследования для окончательного подтверждения преимуществ комбинации «МИ + фолиевая кислота» в профилактике ДНТ перед монодобавкой фолиевой кислоты.

#### Инозитол и мужская репродукция (влияние на параметры спермы)

Аналогично полученным данным у женщин для мужчин также характерно высокое содержание МИ в органах половой системы, что указывает на важную роль МИ и в мужской репродукции. Действительно, снижение концентрации МИ в придатках яичка коррелирует со снижением фертильности у трансгенных мышей [110]. МИ выступает также в роли вторичного мессенджера, моделирующего внутриклеточные уровни  $Ca^{2+}$  в сперматозоидах и, таким образом, ответствен за окислительный метаболизм митохондрии и синтез АТФ [111].

Митохондрии служат источником энергии, а следовательно, отвечают за подвижность сперматозоидов,

эзоцитоз и оплодотворение [111]. Таким образом, здоровое состояние митохондрий и высокий мембранный потенциал митохондрий (ММП) являются одними из условий получения спермы хорошего качества.

Поскольку МИ принимает участие в регуляции подвижности сперматозоидов, акросомной реакции и оплодотворении [112], он успешно применяется для лечения мужчин с бесплодием, особенно с олигоастенотератозооспермией (ОАТ) – патологией, связанной с уменьшением количества сперматозоидов (олигозооспермия), снижением подвижности сперматозоидов (астенозоспермия) и нарушением морфологии (тератозооспермия).

Исследования сперматозоидов пациентов с ОАТ выявили сверхэкспрессию фермента инозитолмонофосфатазы-1 (ИМПА-1), что в свою очередь нарушало регуляцию фосфатидилинозитолового сигнального каскада. Снижение подвижности сперматозоидов при этом [113] доказывает ключевую роль инозитола в регуляции мобильности сперматозоидов.

Эксперименты *in vitro* показали, что низкая подвижность сперматозоидов у пациентов с ОАТ сочетается с наличием аморфного волокнистого материала, покрывающего сперматозоиды, и снижением вязкости семенной жидкости. Помимо этого наблюдалось повреждение митохондриальных крист в промежуточном тракте сперматозоидов. Инкубация сперматозоидов от пациентов с ОАТ в среде с МИ восстанавливает структуру митохондрий и разрушает аморфный волокнистый материал. Таким образом, МИ благотворно влияет на морфологию, моторику сперматозоидов и их способность к оплодотворению [112, 114].

Тем не менее назначение МИ в ряде случаев не оказывало благотворного влияния на подвижность сперматозоидов. В связи с этим R.A. Condorelli и соавт. [115] провели эксперименты *in vitro*, которые продемонстрировали благотворное влияние ДХИ на митохондриальный потенциал. Было доказано, что как в случае нормозооспермии, так и в случае астенозооспермии ДХИ дозозависимо снижает процент сперматозоидов с низким уровнем ММП и, напротив, повышает количество сперматозоидов с высоким митохондриальным потенциалом. Данное пилотное исследование, хотя и показывает лучшее качество сперматозоидов при назначении ДХИ, имеет некоторые ограничения. Как отмечают сами авторы, ММП является прогностическим параметром моторики сперматозоидов и не может быть репрезентативным для общей митохондриальной функции. Более того, чрезмерно высокое значение ММП может ухудшить подвижность и качество сперматозоидов, что приведет к высвобождению активных форм кислорода [115].

В нескольких исследованиях с участием пациентов, перенесших процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), сообщалось, что после инкубации с МИ количество и подвижность сперматозоидов улучшились, а также увеличился процент оплодотворения как у фертильных мужчин, так и у

пациентов с ОАТ [116–119]. Помимо улучшения характеристик спермы МИ восстанавливал баланс основных репродуктивных гормонов, таких как лютеинизирующий гормон (ЛГ), ФСГ и ингибин-В [120]. Интересные результаты были получены в исследованиях О.М. Montanino и соавт. В первом исследовании [121] авторы назначали комбинацию МИ, L-карнитина, L-аргинина, витамина Е, селена и фолиевой кислоты два раза в день мужчинам с метаболическим синдромом и низкой подвижностью сперматозоидов. После трехмесячной терапии отмечался положительный результат в отношении чувствительности к инсулину и параметров спермы. Было показано положительное влияние на свойства эякулята (концентрация сперматозоидов, морфология и подвижность).

Во втором исследовании [122] изучали влияние МИ на подвижность сперматозоидов в женских половых путях. В эксперименте участвовали 86 пар. 43 пары получали вагинальные суппозитории, содержащие МИ, а остальные 43 – суппозитории и плацебо. Авторы пришли к выводу, что лечение МИ улучшило общую подвижность сперматозоидов (54,42%, 8,72) по сравнению с исходным значением (46,48%, 4,05) и группой плацебо (46,21%, 5,33). Кроме того, терапия МИ увеличила количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов, что является лучшим критерием качественной спермы, в частности во время планирования беременности. Назначение МИ благотворно влияло не только на параметры спермы, но и на качество цервикальной слизи, снижая ее вязкость. В результате 18,60% пар, проходивших лечение МИ, получили желаемую беременность, при этом количество беременностей в контрольной группе составило 6,97%.

Эффективность назначения МИ мужчинам с ОАТ подтверждена в недавнем исследовании М. Santoro и соавт. [123]. Они проводили исследование *in vitro* и *in vivo* некоторых параметров эякулята: подвижности, выживаемости и капациации, а также метаболизма глюкозы и липидов. Ученые пришли к выводу, что помимо повышения подвижности и улучшения выживаемости сперматозоидов МИ благотворно влияет на метаболизм глюкозы и липидов, улучшая производительность сперматозоидов.

Наконец, следует упомянуть, что МИ может защищать сперму бесплодных мужчин, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), от изменений, происходящих во время процедуры криоконсервации [124, 125]. Так, прием добавок МИ может значительно повысить уровень криовываемости в образцах с аномальными характеристиками спермы до замораживания. С учетом суммарных результатов всех исследований, можно говорить о благотворном влиянии инозитола в аспекте преодоления бесплодия.

### Новые сферы применения инозитола

Важность соотношения МИ/ДХИ в стероидогенезе

В ходе исследований установлено, что помимо функции вторичных мессенджеров в передаче сигналов инсулина инозитол способен действовать как

эндокринный модулятор, влияя на стероидогенез. В 1998 г. J.E. Nestler впервые обнаружил, что ДХИ повышает уровень тестостерона в тека-клетках яичников у женщин с СПКЯ, хотя механизм возникновения данного эффекта оставался все еще не известным [28]. Недавно проведенные эксперименты показали, что ДХИ дозозависимо уменьшает экспрессию гена ароматазы, участвующей в стероидогенезе в клетках гранулезы яичников женщин, а также снижает экспрессию генов расщепления боковой цепи цитохрома P450 [32]. На основании этого можно сделать вывод, что ДХИ модулирует уровни эстрогенов, не блокируя их биосинтез.

Хотя некоторые эффекты МИ остаются неисследованными, мы предполагаем, что этот стереоизомер может действовать на активность ароматазы в обратном порядке. Подтверждением данной гипотезы является тот факт, что МИ выступает в качестве вторичного мессенджера ФСГ, который напрямую стимулирует ароматазу, индуцируя конвертацию андрогенов в эстрогены и созревание фолликулов [126]. Уменьшение уровня ФСГ и последующее снижение уровня ароматазы, синтезируемой клетками гранулезы, являются отличительной характеристикой СПКЯ [127]. Таким образом, если ДХИ ингибирует ароматазу, то МИ, вероятно, усиливает синтез ароматазы в клетках гранулезы [128, 129]. МИ также может модулировать стероидогенез в яичниках путем перестройки белков цитоскелета [130].

Таким образом, увеличение соотношения МИ/ДХИ будет повышать активность ароматазы в гранулезе, способствуя биосинтезу эстрогенов, в то время как снижение соотношения МИ/ДХИ будет способствовать выработке андрогенов в тека-клетках [131].

Важный момент: в нормальных гомеостатических условиях соотношение концентраций МИ/ДХИ в фолликулярной жидкости варьируется от 70:1 до 100:1, в то время как у больных СПКЯ это соотношение характеризуется специфическим истощением МИ и перегрузкой ДХИ [21, 40]. Повышенная концентрация ДХИ способствует синтезу андрогенов, а выраженный дефицит МИ вызывает снижение ФСГ-сигнализации в клетках гранулезы яичников, ухудшая энергетический потенциал ооцитов [30].

А. Vevilacqua и соавт. провели первое экспериментальное исследование на мышах по влиянию соотношения МИ/ДХИ на физиологическое состояние яичников [46]. В эксперименте авторы исследовали добавки с различными соотношениями МИ/ДХИ (а именно 5:1; 20:1; 40:1 и 80:1) на предмет их способности возвращать фенотип СПКЯ в норму. При этом наиболее эффективными результатами в эксперименте на мышах характеризовалось соотношение 40:1. Лечение мышей МИ/ДХИ в молярном соотношении 40:1 привело к быстрому и почти полному исчезновению гистологических признаков и клинических симптомов СПКЯ. Напротив, другие коэффициенты МИ/ДХИ были менее эффективными, а высокое содержание ДХИ даже имело негативные последствия.

Полученные данные полностью подтвердились в клиническом исследовании M. Nordio и соавт. [44]. В исследовании 56 пациенток с СПКЯ получали различные соотношения МИ/ДХИ (0:1; 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1 и 80:1) с целью восстановления овуляторной функции (по анализу прогестерона) и улучшения нарушенных метаболических параметров, таких как ФСГ, ЛГ, ГСПГ, эстрадиол, свободный тестостерон, индекс ИР и базальный и постпрандиальный уровень инсулина. Авторы отметили, что комбинация 40:1 наиболее эффективно способствовала улучшению параметров, за ней следовали соотношения 20:1 и 80:1. При использовании других соотношений значимых результатов не зафиксировано. Но, несмотря на многообещающие результаты, очевидна необходимость проведения дальнейших более масштабных исследований для изучения молекулярных аспектов активности инозитола в яичниках и других положительных эффектов оптимальной комбинации МИ/ДХИ, в частности обширного когортного анализа пациенток с различными фенотипами СПКЯ.

#### Применение МИ в программах ВРТ

В 1992 г. Т.Т. Chiu и соавт. впервые продемонстрировали положительную роль МИ в циклах ЭКО [132]. Было обнаружено высокое содержание МИ (за день до инъекции ХГЧ) в сыворотке крови пациенток, у которых наступила беременность в протоколе ЭКО. Это указывало на возможную роль МИ как в наступлении беременности, так и в поддержании нормального развития эмбриона.

Десять лет спустя та же группа ученых обнаружила корреляцию между концентрацией МИ в фолликулярной жидкости и качеством ооцитов [133]. Было отмечено, что фолликулы с более высоким уровнем МИ содержат ооциты лучшего качества, что указывало на потенциальную перспективу использования МИ в качестве маркера качества ооцитов. Тем не менее данные результаты противоречили существовавшей гипотезе J.E. Nestler о том, что ключевым фактором в патогенезе СПКЯ служит снижение конвертации МИ в ДХИ вследствие низкой активности эпимеразы, в силу чего применение МИ неэффективно у пациенток с СПКЯ.

В опубликованном недавно исследовании K. Ravanos и соавт. были приведены убедительные доказательства корреляции между соотношением МИ/ДХИ в фолликулярной жидкости и качеством blastocyst [30]. Показано, что у blastocyst хорошего качества соотношение МИ/ДХИ значительно выше, чем у blastocyst низкого качества, у которых в фолликулярной жидкости значительно преобладает количество ДХИ. Таким образом, доказано, что соотношение концентрации МИ/ДХИ может являться ценным биомаркером качества blastocyst, в том числе при прогнозировании наступления беременности.

Исходя из полученных данных, в большинстве исследований, посвященных использованию инозитола в циклах ВРТ у женщин с СПКЯ, был представлен именно МИ. Так, в ретроспективном исследовании A. Wdowiak и соавт. изучали эффективность доба-

вок МИ у женщин с СПКЯ, перенесших внутриплазматическую инъекцию сперматозоидов (ИКСИ). Ученые пришли к заключению, что комбинация 2 г МИ + 200 мкг фолиевой кислоты два раза в день увеличивает динамику развития эмбриона и ускоряет время достижения стадии blastocyst [134].

Два других исследования также подтвердили эффективность МИ в циклах ЭКО. В первом из них [135] авторы продемонстрировали, что назначение 1 г МИ + 400 мкг фолиевой кислоты женщинам с СПКЯ значительно увеличивает количество зрелых ооцитов по сравнению с женщинами контрольной группы, получавшими только фолиевую кислоту. Во втором проспективном контролируемом рандомизированном исследовании назначали 4 г МИ и 400 мкг фолиевой кислоты 98 бесплодным пациенткам с СПКЯ, подвергавшимся контролируемой овариальной гиперстимуляции р-ФСГ и внутриматочной инсеминации [136]. Авторы отметили, что в группе, получавшей МИ, наблюдалось значительное снижение суммарной дозы р-ФСГ и продолжительности цикла стимуляции, а также более высокая частота наступления беременности по сравнению с контрольной группой.

Систематический обзор A.S. Laganà и соавт., включающий восемь РКИ с участием 812 пациенток, показал, что прием МИ позволяет снизить суммарную дозу ФСГ как у женщин с СПКЯ, так и у женщин без СПКЯ в циклах ЭКО. При этом продолжительность контролируемой овариальной гиперстимуляции уменьшилась только у пациенток с СПКЯ [137].

Другой систематический обзор также подтвердил эффективность назначения МИ в увеличении частоты наступления беременности и снижении суммарной дозы р-ФСГ у бесплодных пациенток без СПКЯ, проходивших индукцию овуляции и перенос эмбрионов в протоколах ИКСИ или ЭКО [138].

Наконец, недавнее двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное S. Mohammadi и соавт., подтвердило эффективность МИ у пациенток с «бедным» овариальным ответом [139]. Действительно, пероральный прием МИ данной целевой группой пациенток значительно улучшил результаты ВРТ, такие как частота наступления клинической беременности, улучшение показателей индекса чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции. При этом суммарная доза гонадотропинов существенно снизилась.

Представленные исследования позволяют сделать некоторые выводы в области фармацевтической экономики о возможном снижении затрат, связанных с методами ВРТ, при включении добавок МИ, позволяющих сократить суммарную дозу назначаемого р-ФСГ во время проведения процедур.

Противоположные эффекты ДХИ (подавление синтеза эстрогенов при эстроген-зависимых заболеваниях у женщин, стимуляция синтеза андрогенов при мужском гипогонадизме)

Открытие способности ДХИ модулировать экспрессию фермента ароматазы, тем самым влияя





на стероидогенез и, следовательно, на баланс андрогенов/эстрогенов [32], привело к пониманию того, что прием ДХИ может быть эффективным средством лечения метаболических, гормональных и репродуктивных нарушений как у женщин, так и у мужчин, при которых необходимо увеличить количество андрогенов и/или снизить уровень эстрогенов [128, 140] (рис. 4).

Так, исследование G. Monastera и соавт. [141] показало, что на фоне применения ДХИ (1 г/день) в течение месяца мужчинами с измененным гликемическим и/или гормональным статусом, пожелавшими добровольно принять участие в эксперименте, помимо нормализации уровня инсулина и индекса НОМА в крови также снижались сывороточные уровни эстрогена и эстрадиола (85,0 и 14,4% соответственно) и повышался уровень тестостерона и дегидроэпиандростерона (+23,4 и +13,8% соответственно). Таким образом, было получено подтверждение важной роли ДХИ в регуляции ароматазы и соотношения половых стероидов, что открывает новые перспективы для исследований и терапевтического применения этого стереоизомера инозитола.

Потенциальной целевой группой для дотации ДХИ среди мужчин могут быть пожилые пациенты с поздним гипогонадизмом, у которых нарушенная функция выработки адекватных уровней тестостерона привела к дефициту андрогенов [142, 143]. К характерным симптомам позднего гипогонадизма относятся снижение сексуальной активности, алопеция, бесплодие и эректильная дисфункция, что неуклонно сопряжено со снижением общего качества жизни.

Заместительная терапия тестостероном (ЗТТ) широко используется для лечения возрастного гипогонадизма, хотя целесообразность данного лечения до сих пор вызывает дискуссии [142].

Следует отметить, что в 2015 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) выпустило предупреждение о потенциальных сердечно-сосудистых рисках, связанных с ЗТТ. Не исключен также риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси экзогенным тестостероном посредством отрицательной обратной связи, что может привести к вторичной недостаточности сперматогенеза и последующему бесплодию [144].

Ввиду того что ДХИ нормализует соотношение тестостерона и эстрадиола и улучшает концентрацию, моторику и морфологию сперматозоидов, а также выступает в роли ингибитора ароматазы и селективного модулятора рецепторов эстрогена (СМЭР), его дотация может служить альтернативой ЗТТ, особенно для лиц с ожирением или высоким сердечно-сосудистым риском [145]. Однако эти препараты еще не вошли в обычную клиническую практику. Но с учетом безопасности и хорошей переносимости [146] можно утверждать о терапевтическом потенциале ДХИ в альтернативном подходе к лечению мужского возрастного гипогонадизма.

В частности, обнадеживающие результаты получены в недавнем пилотном исследовании М.К.Р. Nordio и соавт., в котором у десяти пациентов после месяца ежедневного приема 1800 мг ДХИ наблюдалось значительное повышение уровней тестостерона и андростендиона в крови на фоне снижения содержания эстрадиола и эстрогена, что расценивалось как свидетельство влияния ДХИ на активность ароматазы. Прием ДХИ также положительно повлиял на показатель ИР, окружность талии, сексуальную активность и физическую силу пациентов [147].

Безусловно, с учетом таких многообещающих данных есть необходимость в проведении более масштабных когортных исследований.

Примечательно, что дефицит эстрогена предрасполагает мужчин к увеличению ожирения и метаболической дисфункции. Но парадокс заключается в том, что ожирение у мужчин, наоборот, связано с гиперэстрогенемией. При этом чрезмерная стимуляция эстрадиолом может провоцировать прогрессирование ожирения и метаболические расстройства [148]. В нескольких исследованиях показано, что у мужчин с ожирением низкий уровень циркулирующих андрогенов при повышенной концентрации эстрогена и 17-бета-эстрадиола [149, 150]. Причины корреляции ожирения с гиперэстрогенемией у мужчин точно не выявлены, но существует гипотеза о связи с полиморфизмом гена ароматазы CYP19A [151]. Предполагается, что повышенная периферическая ароматизация тестостерона у мужчин с ожирением может усиливать центральную передачу сигналов эстрадиола, подавляя выработку гонадотропина и способствуя устойчивому состоянию гипогонадотропного гипогонадизма [152].

Таким образом, проведенные исследования подтверждают очевидную пользу ДХИ для мужчин с ожирением, поскольку этот стереоизомер инозитола оптимизирует метаболизм глюкозы, снижает уровень инсулина в плазме, модулирует активность ароматазы и способствует выработке андрогенов.

В то же время у женщин терапевтическую значимость может иметь снижение уровня эстрогена при назначении ДХИ, например при лечении миомы матки. Миома матки – самая распространенная доброкачественная опухоль женской половой сферы. Ключевую роль в пролиферации клеток и опухолевом росте играют эстрогены и прогестерон [153]. Лейомиомы в основном протекают бессимптомно и, как правило, имеют тенденцию к регрессу после менопаузы [154]. Тем не менее у ряда пациенток отмечаются тяжелые симптомы, такие как тазовая боль, дисменорея и кровотечение.

К сожалению, на сегодняшний день не существует современных безопасных консервативных методов лечения миомы матки, особенно после того, как улипристала ацетат был удален с рынка в сентябре 2020 г. из-за редких, но серьезных гепатотоксических эффектов [155].

В то же время фармакологическое лечение off-label, включающее прогестагены, андрогены, антагони-

сты рецепторов эстрогена, селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМПР) и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), доказало свою эффективность в уменьшении размера опухоли и клинических симптомов, а в некоторых случаях позволило избежать хирургического вмешательства. Как известно, экспрессия ароматазы в опухолевой ткани значительно выше таковой в неопухолевых (здоровых) тканях [156]. Сразу несколько исследовательских групп отметили избыточную экспрессию ароматазы в клетках миомы по сравнению с прилегающим к ней здоровым миометрием [157, 158]. Как следствие – высокий уровень эстрогенов *in situ*, способствующие росту миомы через интракринный/ аутокринный механизм [159]. Перспективным подходом к лечению миомы считается снижение уровня эстрогена [160]. Ингибиторы ароматазы, такие как летрозол, демонстрируют эффективность в уменьшении размера и объема миомы, а следовательно, улучшают качество жизни пациенток [161].

Поскольку ДХИ влияет на экспрессию ароматазы, неоспорим его терапевтический потенциал в качестве альтернативного варианта лечения миомы матки. О.М. Montanino описал случай двух пациенток с лейомиомой и обильными менструальными кровотечениями, которые пытались забеременеть с помощью ВРТ [162]. Женщины ежедневно принимали комбинацию галата эпигаллокатехина (EGCG), витамина D и низких доз ДХИ в течение трех месяцев. Ранее в ряде исследований [163–165] продемонстрировано, что природные соединения, такие как EGCG и витамин D, эффективны в уменьшении размера миомы, поэтому в данном контексте действие ДХИ мог бы усилить эффект от вышеописанной комбинации, что и наблюдал О.М. Montanino. Объем миомы сократился на 73,8 и 68,4%, а менструальной кровопотери – на 42,1 и 48,7%. Кроме того, спустя три месяца после окончания лечения обеим пациенткам провели процедуру ВРТ без предварительного оперативного вмешательства.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциально высокой эффективности такой комбинации в уменьшении размеров миомы и менструального кровотечения. Кроме того, применение комбинации позволяет избежать хирургического вмешательства. Действие ДХИ как модулятора ароматазы не только объясняет значительное уменьшение размера миоматозных узлов в обоих описанных случаях, но и открывает новые перспективы для терапевтического использования ДХИ в качестве катализатора антипролиферативных и проапоптотических эффектов комбинации витамина D и EGCG. Достигнутые результаты требуют подтверждения в дальнейших масштабных исследованиях.

И наконец, дотация ДХИ может успешно использоваться у ановуляторных женщин для снижения синтеза эстрогена и индукции овуляции [140]. Основным методом индукции овуляции у таких пациенток являются СМЭР кломифена цитрат и ингибиторы ароматазы – летрозол или анастрозол. Эти препара-

ты подавляют биосинтез эстрогенов, тем самым снижая отрицательную обратную связь с гипоталамусом и выброс ГнРГ и ФСГ [166]. При этом они имеют ряд побочных эффектов, особенно связанных с применением летрозола, повышающего риск пороков развития сердца и скелета плода, что может стать противопоказанием к использованию у женщин репродуктивного возраста [167].

Действие ДХИ по снижению экспрессии фермента ароматазы аналогично летрозолу, поэтому он может стать эффективной альтернативой в циклах индукции овуляции. Но, учитывая последующее повышение уровня андрогенов, ассоциированное с влиянием ДХИ на экспрессию ароматазы, перед началом терапии необходимо тщательно изучить анамнез пациентки и оценить длительность приема во избежание негативного воздействия на яичники.

Способность ДХИ восстанавливать овуляцию у женщин с гиперинсулинемией хорошо изучена и обусловлена в основном инсулинсенсибилизирующим действием ДХИ, в результате которого улучшается передача сигналов инсулина и соответственно уменьшается системная гиперинсулинемия. К сожалению, пока подобные исследования у пациенток с ановуляцией, но без гиперинсулинемии отсутствуют.

Только в одном клиническом испытании оценивали эффект ДХИ в отношении восстановления овуляции у женщин без СПКЯ и лишнего веса [168]. У двух молодых пациенток после шести недель приема ДХИ 1200 мг/день наблюдались повышение уровня прогестерона с 0,5 до 12 нг/мл и утолщение эндометрия, что сопровождалось возобновлением менструального цикла и наступлением овуляции. Исходя из полученных результатов и нормального уровня инсулина у обеих женщин, маловероятно, что регуляция инсулина сыграла ключевую роль в восстановлении овуляторной функции. Авторы предположили, что ДХИ главным образом действовал на экспрессию ароматазы, подавляя биосинтез эстрогенов и способствуя высвобождению ФСГ.

Для подтверждения указанных свойств ДХИ в предварительном наблюдении необходимы дальнейшие контролируемые исследования с соответствующей выборкой пациентов.

#### Доза и длительность приема ДХИ у женщин с СПКЯ

Несмотря на то что оба стереоизомера инозитола показали терапевтическую эффективность у женщин с СПКЯ и могут представлять возможную альтернативу традиционным методам лечения, выявленные свойства ДХИ в качестве модулятора ароматазы и молекулы, повышающей уровень андрогенов, безусловно, требуют дальнейшего изучения его клинического применения. В частности, при назначении ДХИ в качестве монодобавки рекомендуемые дозы и сроки лечения должны быть тщательно оценены и адаптированы к различным клиническим ситуациям. Как уже отмечалось, прием высоких доз ДХИ в течение длительного периода времени может существенно влиять на стероидогенез, повышая уровень

андрогенов и ухудшая клиническую картину больных, особенно пациенток с СПКЯ, уже характеризующихся гиперандрогенией.

Так, A. Vevalacqua и соавт. предположили, что аналогично ингибитору ароматазы летрозолу высокие дозы ДХИ, вводимые здоровым самкам мышей, индуцируют андрогенную модель, подобную СПКЯ, или вызывают другие образования яичников [56]. Для подтверждения своей теории авторы вводили самкам мышей дикого типа 250, 500 и 1000 мг/кг/день ДХИ в течение трех недель. Такая доза обеспечивала поступление ДХИ в количестве 5, 10 или 20 мг/сут на мышь, что в пересчете на человека соответствовало 1200, 2400 или 4800 мг ДХИ в день [169].

Все применяемые дозы ДХИ вызывали гистологические изменения яичников по типу СПКЯ у человека и были аналогичны изменениям, наблюдаемым у мышей, получавших летрозол в качестве положительного контроля. Кроме того, матки у мышей, получавших ДХИ, макроскопически напоминали матки ановуляторных животных, а уровни тестостерона увеличивались в несколько раз по сравнению с уровнями у мышей отрицательного контроля. Зарегистрированное снижение экспрессии ароматазы в яичниках также стало первым свидетельством специфической регуляции ароматазы, опосредованной ДХИ в системе *in vivo*, и подтвердило более ранние экспериментальные наблюдения S. Sacchi за культивируемыми клетками гранулезы человека [32].

В исследовании также отмечалось, что назначение мышам 500 и 1000 мг/кг ДХИ в день вызывало нарушение гистологической структуры яичников и выраженное снижение сывороточного уровня тестостерона, не влияя при этом на содержание ароматазы в яичниках как в отрицательном, так и в положительном контроле. Авторы предположили, что лечение ДХИ могло блокировать нормальные гормональные взаимодействия в яичниках путем ингибирования экспрессии/активности цитохрома P450<sub>sc</sub>, который катализирует первую стадию стероидогенного каскада. В целом полученные результаты должны мотивировать исследователей на определение оптимальной терапевтической дозы ДХИ, учитывая его двойное действие, а также принимая в расчет исходные метаболические и гормональные параметры пациентов.

Таким образом, становится очевидно, что ДХИ, улучшая одни клинические параметры, может негативно влиять на другие. Поэтому необходимо рассчитывать суточные дозы и длительность приема ДХИ с учетом особенностей заболевания [128]. Конечно, все эти наблюдения и гипотезы нуждаются в подтверждении в рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследованиях с большой выборкой пациентов.

#### Повышение системной абсорбции инозитола (доза и время приема, фармацевтические подходы)

Фармакокинетические исследования показали, что для улучшения кишечной абсорбции МИ следует принимать два раза в день, вне приема пищи и в ра-

зовой дозе 2 г [170]. Однако от 25 до 75% пациенток продемонстрировали отсутствие эффекта от терапии МИ [171] и были обозначены нами как «инозитол-резистентные». Причины явления резистентности к инозитолу до конца не понятны. Так, в исследовании S. Gerli и соавт. в ответ на прием МИ у пациенток значительно снизился уровень тестостерона, как общего, так и свободного, и увеличился уровень ГСПГ [172]. Вместе с тем в исследовании Z. Kapenov и соавт. многие пациентки оказались резистентными к терапии, причем большинство из них страдали ожирением [173]. Исходя из этого, можно предположить, что ожирение, ИР, а также гиперандрогения, дисбиоз и различная биодоступность соединений могут нарушать системную абсорбцию МИ и представлять собой потенциальные факторы риска резистентности к терапии инозитолом. В связи с этим улучшение пероральной абсорбции МИ представляет одну из важных задач клинической практики.

Для улучшения кишечной абсорбции многих препаратов часто используется фармацевтический метод инкапсулирования действующего вещества в мягкие гелевые капсулы [174–177].

Основываясь на этих данных, производители начали выпускать МИ в форме мягких гелевых капсул, что значительно улучшило его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и позволило достичь такого же уровня инозитола в крови при снижении на треть принимаемой дозы инозитола по сравнению с порошковой формой препарата [170].

Недавно была изучена эффективность введения комбинации МИ и  $\alpha$ -LA, хорошо известного нутриента, обеспечивающего транспорт ионов металлов и витаминов [178, 179]. Фармакокинетическое исследование G. Monastra и соавт. с участием 18 здоровых добровольцев [180] показало, что комбинация МИ и  $\alpha$ -LA гарантирует большую биодоступность МИ по сравнению с приемом одного МИ, поскольку концентрация МИ в плазме крови значительно выше при комбинированном приеме.

Следующее исследование O.M. Montanino, опубликованное в 2018 г., подтвердило клиническую эффективность комбинированного лечения. На начальном этапе 37 пациенткам назначали МИ, после чего у 23 из них (62%) наступила овуляция. У 14 (38%) выявлена резистентность к терапии, что показало отсутствие подъема уровня МИ в плазме крови. Когда инозитол-резистентным пациенткам было предложено комбинированное лечение МИ +  $\alpha$ -LA, сывороточный уровень МИ значительно возрос, улучшились липидный и гормональный профили, у 86% женщин наступила овуляция [181]. В том же году был выяснен механизм, лежащий в основе этого эффекта. G. Monastra и соавт. обнаружили, что в присутствии  $\alpha$ -LA МИ увеличил свое прохождение через монослой клеток Caco-2, используемых в качестве стандартной модели кишечного эпителия *in vitro* [182]. В присутствии  $\alpha$ -LA происходило временное открытие плотного соединения между клетками, что содействовало пассив-

ному транспорту МИ (рис. 7). Подобный эффект наблюдался и в случае комбинации  $\alpha$ -LA с ДХИ [183]. Несколько лет спустя, стремясь расширить и дополнительно изучить результаты, полученные О.М. Montanino [181], М.И. Hernandez и соавт. [184] провели многоцентровое клиническое исследование эффективности комбинации МИ +  $\alpha$ -LA у женщин с СПКЯ в Мексике и Италии. После трехмесячной терапии у всех пациенток уровень прогестерона значительно увеличился, а уровни ИМТ, глюкозы, инсулина, ФСГ снизились, улучшился показатель ЛГ, хотя и не во всех случаях значительно. В течение последующего шестимесячного наблюдения данные показатели оставались стабильными.

В целом полученные результаты указывают на то, что плохая кишечная абсорбция МИ может служить ограничивающим фактором для успешного лечения СПКЯ, но при этом существуют эффективные способы решения данной проблемы.

Последствия дефицита инозитола, связанного с фармакологическим лечением, мальабсорбцией или конкуренцией с пищевой глюкозой. Необходимо учитывать, что прием высокой дозы ДХИ или других сахароподобных молекул в комбинации с МИ может негативно влиять на его биодоступность в организме. Действительно, как показали S. Garzon и соавт., принимаемые совместно с МИ сорбитол, ДХИ и мальтодекстрин значительно снижают его абсорбцию и концентрацию в плазме крови по сравнению с приемом одного МИ [7]. Этот эффект авторы объяснили конкуренцией между молекулами при их взаимодействии с кишечными транспортерами, в основном с SMIT2. Транспортёр SMIT2 проявляет сходное сродство к обоим стереои-

зомерам инозитола, о чем свидетельствуют значения  $K_m$ : 120–150 мкМ для МИ и 110–130 мкМ для ДХИ. Однако в физиологических условиях концентрация ДХИ в сыворотке крови менее 100 нМ, и поэтому маловероятно, что он может влиять на абсорбцию МИ, концентрация которого в сыворотке крови обычно значительно выше (от 26,8 до 43,0 мкМ) [185, 186]. Сказанное относится и к комбинации МИ/ДХИ в соотношении 40:1, соответствующем нормальному соотношению в сыворотке крови.

Напротив, при потреблении ДХИ в высоких дозах (1 г и более) может возникнуть сильная конкуренция с МИ за транспортер SMIT2, что снизит кишечную абсорбцию МИ и, следовательно, патологически изменит соотношение МИ/ДХИ в плазме крови.

Кроме этого, не стоит недооценивать значение в метаболизме инозитола некоторых фармакологических препаратов, таких как вальпроат натрия, относящийся к антиэпилептическим средствам, и препараты лития, применяемые при биполярном расстройстве. Механизм действия названных препаратов основан на «гипотезе истощения инозитола» [187], согласно которой литий действует в качестве ингибитора монофосфатазы и инозитолполифосфатазы, ключевых ферментов синтеза инозитола, а вальпроат натрия ингибирует миоинозитолфосфатсинтазу.

Безусловно, терапевтический эффект этих препаратов весьма значим, поскольку они контролируют судороги и расстройства настроения. Но их длительное применение вызывает серьезные побочные эффекты, главным образом связанные с истощением инозитола в периферических тканях. Наиболее часто у пациентов развивается гипотиреоз, увеличивается масса тела, развиваются гиперинсулинемия, дислипидемия, кожные заболевания, нарушается функция

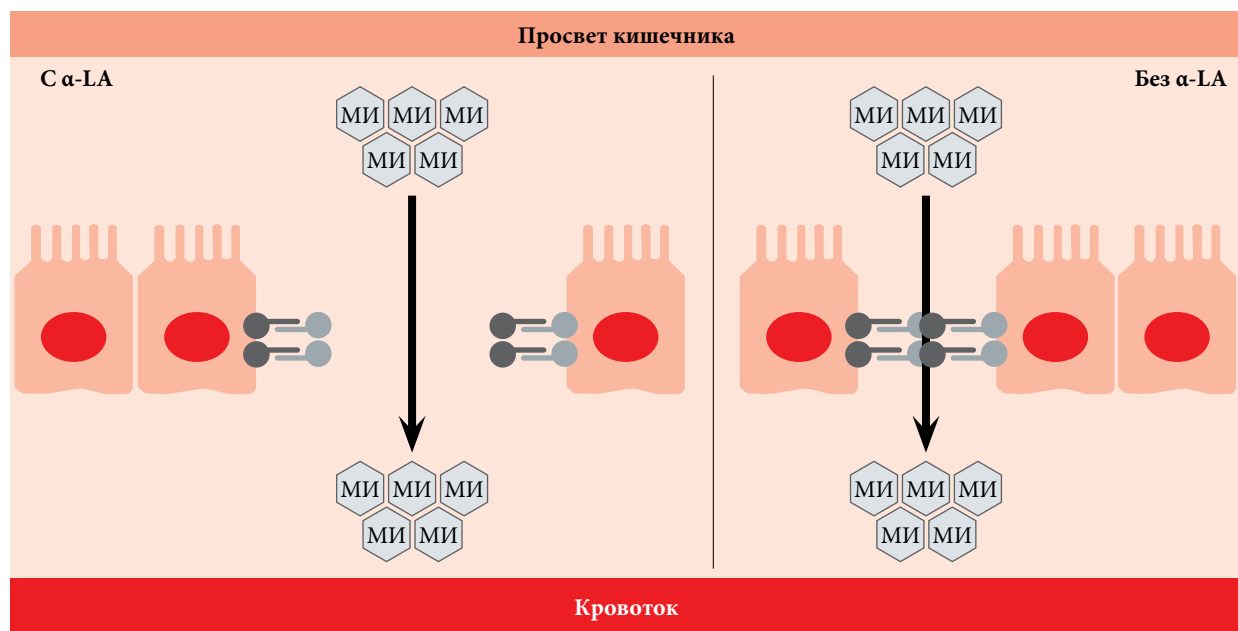


Рис. 7. Альфа-лактальбумин ( $\alpha$ -LA) увеличивает прохождение МИ через кишечный клеточный монослой, вызывая временное открытие плотных контактов между клетками

почек [188–190]. У большинства женщин, принимающих антиэпилептические препараты, развиваются симптомы СПКЯ [190–193], снижается уровень эстрадиола и прогестерона, повышается уровень тестостерона, что приводит к гипогонадизму, аменорее или олигоменорее, сексуальной дисфункции и бесплодию [194].

Хотя данные нарушения проходят сразу после отмены препарата или разрешаются спонтанно спустя несколько недель после прекращения терапии, они, безусловно, ухудшают качество жизни больных и снижают их приверженность проводимому лечению.

Для купирования развившихся симптомов СПКЯ можно рекомендовать прием МИ, доказавшего свою безопасность и эффективность в улучшении гормонального профиля, лечении симптомов гиперандрогении, нормализации менструального цикла, улучшении качества ооцитов и психологического статуса [54, 195]. Комбинация МИ с селеном способна восстанавливать функцию щитовидной железы у пациентов с субклиническим гипотиреозом или аутоиммунным тиреоидитом [196]. Таким образом, добавление МИ способно предупреждать развитие побочных реакций при лечении пациентов с биполярными расстройствами и эпилепсией.

Безусловно, доза МИ должна быть тщательно подобрана, чтобы не препятствовать основному фармакологическому терапевтическому эффекту препаратов. В ряде исследований сообщалось, что доза МИ 3–6 г/день эффективно купирует возможные побочные эффекты, но при этом не преодолевает гематоэнцефалический барьер и поэтому не препятствует фармакологическому действию лечебных препаратов на центральную нервную систему [197, 198]. С учетом того что МИ может конвертироваться в ДХИ, необходимо понимать, что медикаментозное истощение МИ влияет и на содержание ДХИ в организме и комбинированное введение МИ с ДХИ представляется терапевтически более эффективным, чем дотация одного МИ.

Даже при условии, что МИ естественным образом конвертируется в ДХИ, применение комбинации этих изомеров позволит восстановить истощение инозитола и его последствий более быстро и эффективно.

Возможное соотношение МИ/ДХИ в добавках может варьироваться от 10:1 до 100:1, но наиболее привлекательным представляется соотношение 80:1 в пользу МИ [190].

Обобщая изложенное, можно констатировать, что сопутствующая добавка инозитола пациентам, получающим терапию препаратами лития или антиэпилептическими средствами, позволит безопасно купировать возникающие побочные эффекты, что приведет к повышению приверженности пациентов лечению и улучшению качества их жизни.

## Заключение

В настоящее время научный подход к применению инозитола претерпел настоящую эволюцию, что свя-

зано с обнаружением существенных функциональных различий у стереоизомеров инозитола, несмотря на схожесть химической структуры.

Последние 20 лет исследований убедительно показали, что правильное соотношение МИ/ДХИ определяет здоровое состояние органов и тканей, в то время как дисбаланс уровней инозитола или его истощение может быть причиной различных заболеваний. Следовательно, восстановление физиологического соотношения инозитола или строго контролируемое изменение этого соотношения могут быть двумя разумными подходами к достижению терапевтического эффекта.

Консолидированные результаты проведенных исследований представили убедительные доказательства терапевтической эффективности инозитола при лечении СПКЯ, восстановления как женской, так и мужской репродуктивной функции, а также добавок МИ в профилактике ГСД и ДНТ.

Наиболее благотворное влияние у женщин с СПКЯ отмечается на фоне применения комбинации МИ/ДХИ в соотношении 40:1. В то же время обоснованность ее назначения должна быть дополнительно подтверждена крупномасштабными клиническими испытаниями, а также фармакокинетическими исследованиями.

Недавно подтвержденная роль ДХИ в качестве модулятора ароматазы заставила по-новому взглянуть на его клиническое применение исходя из того, что ДХИ участвует в стероидогенезе и способен изменять соотношение «эстроген/андроген» в организме в пользу андрогена. Поэтому назначение ДХИ в клинической практике должно осуществляться с учетом индивидуальных особенностей пациента. Очевидно, что женщины с СПКЯ, уже имеющие гиперандрогению, не получают пользы от лечения одним только ДХИ, особенно при длительном приеме и в высоких дозах. И наоборот, ДХИ может быть полезен пациентам, которым необходимо повысить уровень андрогенов за счет эстрогенов.

Безусловно, еще многое предстоит понять и узнать в отношении инозитола. Тем не менее за годы исследований инозитол медленно, но неуклонно приближался к классическим фармакологическим методам лечения, доказав свою эффективность, безопасность и высокую комплаентность со стороны пациентов.

*Все авторы прочитали и согласовали опубликованную версию рукописи.*

### **Финансирование:**

*исследование не получило внешнего финансирования.*

**Заявление институциональной комиссии по рассмотрению:** не распространяется.

**Заявление об информированном согласии:** не распространяется.

**Заявление о доступности данных:** не распространяется.

### **Конфликт интересов:**

*Simona Dinicola и Vittorio Unfer работают в Lo.Li. Pharma srl, Рим, Италия.*

## Литература

1. Scherer. Ueber eine neue, aus dem Muskelfleische gewonnene Zuckerart. Justus Liebig's Annalen Chemie. 1850; 73: 322–328.
2. Maquenne L. Préparation, propriétés et constitution se l'inosite. CR Hebd. Séance Acad. Sci. Paris. 1887; 104: 225–227.
3. Wang W.T., Safar J., Zopf D. Analysis of inositol by high-performance liquid chromatography. Anal. Biochem. 1990; 188: 432–435.
4. Murthy P.P. Structure and nomenclature of inositol phosphates, phosphoinositides, and glycosylphosphatidylinositols. Subcell. Biochem. 2006; 39: 1–19.
5. Kwon H.M., Yamauchi A., Uchida S., et al. Cloning of the cDNA for a Na<sup>+</sup>/myo-inositol cotransporter, a hypertonicity stress protein. J. Biol. Chem. 1992; 267: 6297–6301.
6. Hitomi K., Tsukagoshi N. cDNA sequence for rkST1, a novel member of the sodium ion-dependent glucose cotransporter family. Biochim. Biophys. Acta. 1994; 1190: 469–472.
7. Garzon S., Laganà A.S., Monastra G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2019; 15: 697–703.
8. Berry G.T., Mallee J.J., Kwon H.M., et al. The human osmoregulatory Na<sup>+</sup>/myoinositol cotransporter gene (SLC5A3): molecular cloning and localization to chromosome 21. Genomics. 1995; 25: 507–513.
9. Miyakawa H., Woo S.K., Dahl S.C., et al. Tonicity-responsive enhancer binding protein, a rel-like protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; 96: 2538–2542.
10. Majumder A., Biswas B. (Eds.) Biology of inositols and phosphoinositides. Subcellular Biochemistry. Springer: New York, NY, USA, 2006.
11. Dinicola S., Minini M., Unfer V., et al. Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 2187.
12. Wong Y.H., Kalmbach S.J., Hartman B.K., Sherman W.R. Immunohistochemical staining and enzyme activity measurements show myo-inositol-1-phosphate synthase to be localized in the vasculature of brain. J. Neurochem. 1987; 48: 1434–1442.
13. Loewus M.W., Loewus F.A., Brillinger G.U., et al. Stereochemistry of the myo-inositol-1-phosphate synthase reaction. J. Biol. Chem. 1980; 255: 11710–11712.
14. Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2016; 12: 1181–1196.
15. Ijuin T., Takenawa T. Regulation of insulin signaling and glucose transporter 4 (GLUT4) exocytosis by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) phosphatase, skeletal muscle, and kidney enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP). J. Biol. Chem. 2012; 287: 6991–6999.
16. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. Gynecol. Endocrinol. 2015; 31: 501–505.
17. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. Int. J. Endocrinol. 2018; 1968450.
18. Sun T.H., Heimark D.B., Nguyen T., et al. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 293: 1092–1098.
19. Fan C., Liang W., Wei M., et al. Effects of D-chiro-inositol on glucose metabolism in db/db mice and the associated underlying mechanisms. Front. Pharmacol. 2020; 11: 354.
20. Yap A., Nishiumi S., Yoshida K., Ashida H. Rat L6 myotubes as an in vitro model system to study GLUT4-dependent glucose uptake stimulated by inositol derivatives. Cytotechnology. 2007; 55: 103–108.
21. Heimark D., McAllister J., Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. Endocr. J. 2014; 61: 111–117.
22. Larner J., Huang L.C., Tang G., et al. Insulin mediators: Structure and formation. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1988; 53 (2): 965–971.
23. Cabrera-Cruz H., Oróstica L., Plaza-Parrochia F., et al. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2020; 318: E237–E248.
24. Larner J., Romero G., Kennington A.S., et al. Duality in the mechanism of action of insulin. Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res. 1990; 24: 290–294.
25. Larner J., Price J.D., Heimark D., et al. Isolation, structure, synthesis, and bioactivity of a novel putative insulin mediator. A galactosamine chiro-inositol pseudo-disaccharide Mn<sup>2+</sup> chelate with insulin-like activity. J. Med. Chem. 2003; 46: 3283–3291.
26. Huang L.C., Fonteles M.C., Houston D.B., et al. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. Endocrinology. 1993; 132: 652–657.
27. Nestler J.E., Romero G., Huang L.C., et al. Insulin mediators are the signal transduction system responsible for insulin's actions on human placental steroidogenesis. Endocrinology. 1991; 129: 2951–2956.
28. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F., et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83: 2001–2005.

29. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32: 690–695.
30. Ravanos K., Monastra G., Pavlidou T., et al. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21: 5491–5498.
31. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2002; 3: 47–60.
32. Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D., et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016; 14: 52.
33. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 41–47.
34. Nestler J.E. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1997; 15: 111–122.
35. Baillargeon J.P., Iuorno M.J., Nestler J.E. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 46: 325–340.
36. Abdalla M.A., Deshmukh H., Atkin S., Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020; 11.
37. Facchinetti F., Bizzarri M., Benvenga S., et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: The link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 195: 72–76.
38. Kennington A.S., Hill C.R., Craig J., et al. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 373–378.
39. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 2515–2516.
40. Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E., et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod. Sci.* 2014; 21: 854–858.
41. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1314–1320.
42. Cheang K.I., Baillargeon J.P., Essah P.A., et al. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2008; 57: 1390–1397.
43. Unfer V., Facchinetti F., Orrù B., et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr. Connect.* 2017; 6: 647–658.
44. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: Comparison with other ratios. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23: 5512–5521.
45. Thalamati S. A comparative study of combination of myo-inositol and D-chiro-inositol versus metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2019; 8: 825–829.
46. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J. Cell Physiol.* 2019; 234: 9387–9398.
47. Benelli E., Del Ghianda S., Di Cosmo C., Tonacchera M. A combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 3204083.
48. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013; 17: 537–540.
49. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012; 16: 575–581.
50. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A., et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23: 2293–2301.
51. Roseff S., Montenegro M. Inositol treatment for PCOS should be science-based and not arbitrary. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 6461254.
52. Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 1–9.
53. Facchinetti F., Unfer V., Dewailly D., et al. Inositols in polycystic ovary syndrome: an overview on the advances. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020; 31: 435–447.
54. Facchinetti F., Appetecchia M., Aragona C., et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: A further help for human reproduction and beyond. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020; 16: 255–274.
55. Mendoza N., Diaz-Ropero M.P., Aragon M., et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35: 695–700.

56. Bevilacqua A., Dragotto J., Lucarelli M., et al. High doses of D-chiro-inositol alone induce a PCO-like syndrome and other alterations in mouse ovaries. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 5691.
57. Chiefari E., Arcidiacono B., Foti D., Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J. Endocrinol. Invest.* 2017; 40: 899–909.
58. Battista M.C., Hivert M.F., Duval K., Baillargeon J.P. Intergenerational cycle of obesity and diabetes: how can we reduce the burdens of these conditions on the health of future generations? *Exp. Diabetes Res.* 2011; 596060.
59. Hod M., Pretty M., Mahmood T. Joint position statement on universal screening for GDM in Europe by FIGO, EBCOG and EAPM. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 228: 329–330.
60. Simmons D., Walters B.N., Rowan J.A., McIntyre H.D. Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *Med. J. Aust.* 2004; 180: 462–464.
61. Hyer S., Balani J., Shehata H. Metformin in pregnancy: mechanisms and clinical applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 1954.
62. Simeonova-Krstevska S., Bogoev M., Bogoeva K., et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus treated with diet, metformin or insulin. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018; 6: 803–807.
63. Syngelaki A., Nicolaidis K.H., Balani J., et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 434–443.
64. Chiswick C., Reynolds R.M., Denison F., et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 778–786.
65. Begum M.R., Khanam N.N., Quadir E., et al. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35: 282–286.
66. Glueck C.J., Goldenberg N., Wang P., et al. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 510–521.
67. Glueck C.J., Pranikoff J., Aregawi D., Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 625–634.
68. Vanky E., Stridsklev S., Heimstad R., et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: E448–E455.
69. Tahir F., Majid Z. Inositol supplementation in the prevention of gestational diabetes mellitus. *Cureus.* 2019; 11: e5671.
70. Facchinetti F., Cavalli P., Copp A.J., et al. Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research. An update on the use of inositols in preventing gestational diabetes mellitus (GDM) and neural tube defects (NTDs). *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020; 16: 1187–1198.
71. Asimakopoulou G., Pergialiotis V., Anastasiou E., et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21: 633.
72. Vitale S.G., Corrado F., Caruso S., et al. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: Bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes – a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2021; 72 (5): 670–679.
73. Gambioli R., Forte G., Buzzaccarini G., et al. Myo-Inositol as a key supporter of fertility and physiological gestation. *Pharmaceuticals.* 2021; 14: 504.
74. D'Anna R., Corrado F., Loddo S., et al. Myoinositol plus – lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Sci. Rep.* 2021; 11: 8866.
75. Godfrey K.M., Barton S.J., El-Heis S., et al. Myo-Inositol, probiotics, and micronutrient supplementation from preconception for glycemia in pregnancy: nipper international multicenter double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2021; 44: 1091–1099.
76. Greene N.D., Leung K.Y., Copp A.J. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2017; 109: 68–80.
77. Cockroft D.L. Changes with gestational age in the nutritional requirements of postimplantation rat embryos in culture. *Teratology.* 1988; 38: 281–290.
78. Cockroft D.L., Brook F.A., Copp A.J. Inositol deficiency increases the susceptibility to neural tube defects of genetically predisposed (curly tail) mouse embryos in vitro. *Teratology.* 1992; 45: 223–232.
79. Groenen P.M., Peer P.G., Wevers R.A., et al. Maternal myoinositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with spina bifida. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 713–719.
80. Cindrova-Davies T., Jauniaux E., Elliot M.G., et al. RNA-seq reveals conservation of function among the yolk sacs of human, mouse, and chicken. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114: e4753–e4761.
81. Guan G., Dai P., Shechter I. cDNA cloning and gene expression analysis of human myo-inositol 1-phosphate synthase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 417: 251–259.
82. Groenen P.M., Klootwijk R., Schijvenaars M.M., et al. Spina bifida and genetic factors related to myo-inositol, glucose, and zinc. *Mol. Genet. Metab.* 2004; 82: 154–161.
83. Jauniaux E., Hempstock J., Teng C., et al. Polyol concentrations in the fluid compartments of the human conceptus during the first trimester of pregnancy: Maintenance of redox potential in a low oxygen environment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1171–1175.
84. D'Souza S.W., Copp A.J., Greene N.D.E., Glazier J.D. Maternal inositol status and neural tube defects: a role for the human yolk sac in embryonic inositol delivery? *Adv. Nutr.* 2021; 12: 212–222.



85. Gustavsson P, Copp A.J., Greene N.D. Grainyhead genes and mammalian neural tube closure. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2008; 82: 728–735.
86. Greene N.D. Copp A.J. Inositol prevents folate-resistant neural tube defects in the mouse. *Nat. Med.* 1997; 3: 60–66.
87. Cogram P., Hynes A., Dunlevy L.P., et al. Specific isoforms of protein kinase C are essential for prevention of folate-resistant neural tube defects by inositol. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 7–14.
88. Cogram P., Tesh S., Tesh J., et al. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2451–2458.
89. Battaglia F.C., Meschia G., Blechner J.N., Barron D.H. The free myo-inositol concentration of adult and fetal tissues of several species. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.* 1961; 46: 188–193.
90. Di Paolo G., De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006; 443: 651–657.
91. Goto M.P., Goldman A.S. Diabetic embryopathy. *Curr. Opin. Pediatr.* 1994; 6: 486–491.
92. Rasmussen S.A., Chu S.Y., Kim S.Y., et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198: 611–619.
93. Hendricks K.A., Nuno O.M., Suarez L., Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology.* 2001; 12: 630–635.
94. Ray J.G., Thompson M.D., Vermeulen M.J., et al. Metabolic syndrome features and risk of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007; 7: 21.
95. Shaw G.M., Quach T., Nelson V., et al. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 972–978.
96. Yazdy M.M., Liu S., Mitchell A.A., Werler M.M. Maternal dietary glycemic intake and the risk of neural tube defects. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 171: 407–414.
97. Greene D.A. Sorbitol, myo-inositol and sodium-potassium ATPase in diabetic peripheral nerve. *Drugs.* 1986; 32 (2): 6–14.
98. Hod M., Star S., Passonneau J.V., et al. Effect of hyperglycemia on sorbitol and myo-inositol content of cultured rat conceptus: failure of aldose reductase inhibitors to modify myo-inositol depletion and dysmorphogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986; 140: 974–980.
99. Sussman I., Matschinsky F.M. Diabetes affects sorbitol and myo-inositol levels of neuroectodermal tissue during embryogenesis in rat. *Diabetes.* 1988; 37: 974–981.
100. Baker L., Piddington R., Goldman A., et al. Myo-inositol and prostaglandins reverse the glucose inhibition of neural tube fusion in cultured mouse embryos. *Diabetologia.* 1990; 33: 593–596.
101. Hod M., Star S., Passonneau J., et al. Glucose-induced dysmorphogenesis in the cultured rat conceptus: prevention by supplementation with myo-inositol. *Isr. J. Med. Sci.* 1990; 26: 541–544.
102. Greene N.D., Copp A.J. Neural tube defects. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; 37: 221–242.
103. Berry R.J., Li Z., Erickson J.D., et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1485–1490.
104. Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* 2011; 3: 370–384.
105. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991; 338: 131–137.
106. Mosley B.S., Cleves M.A., Siega-Riz A.M., et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169: 9–17.
107. Cavalli P., Copp A.J. Inositol and folate resistant neural tube defects. *J. Med. Genet.* 2002; 39: E5.
108. Cavalli P., Tonni G., Grosso E., Poggiani C. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2011; 91: 962–965.
109. Greene N.D., Leung K.Y., Gay V., et al. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2016; 115: 974–983.
110. Yeung C.H., Anapolski M., Setiawan I., et al. Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile c-ros transgenic mice. *J. Androl.* 2004; 25: 216–223.
111. De Luca M.N., Colone M., Gambioli R., et al. Oxidative stress and male fertility: role of antioxidants and inositols. *Antioxidants.* 2021; 10: 1283.
112. Condorelli R.A., La Vignera S., Bellanca S., et al. Myo-inositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? *Urology.* 2012; 79: 1290–1295.
113. Martínez-Heredia J., de Mateo S., Vidal-Taboada J.M., et al. Identification of proteomic differences in asthenozoospermic sperm samples. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 783–791.
114. Colone M., Marelli G., Unfer V., et al. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – an in vitro study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14: 891–896.
115. Condorelli R.A., Barbagallo F., Calogero A.E., et al. D-chiro-inositol improves sperm mitochondrial membrane potential: in vitro evidence. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 1373.
116. Artini P.G., Casarosa E., Carletti E., et al. In vitro effect of myo-inositol on sperm motility in normal and oligoasthenospermia patients undergoing in vitro fertilization. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 109–112.

117. Rubino P, Palini S, Chigioni S., et al. Improving fertilization rate in ICSI cycles by adding myoinositol to the semen preparation procedures: a prospective, bicentric, randomized trial on sibling oocytes. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32: 387–394.
118. Gulino F.A., Leonardi E., Marilli I., et al. Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32: 65–68.
119. Palmieri M., Papale P., Della Ragione A., et al. In vitro antioxidant treatment of semen samples in assisted reproductive technology: effects of myo-inositol on nemaspermic parameters. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2839041.
120. Calogero A.E., Gullo G., La Vignera S., et al. Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Andrology.* 2015; 3: 491–495.
121. Montanino Oliva M., Minutolo E., Lippa A., et al. Effect of myoinositol and antioxidants on sperm quality in men with metabolic syndrome. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 1674950.
122. Montanino Oliva M., Buonomo G., Carra M.C., et al. Myo-inositol impact on sperm motility in vagina and evaluation of its effects on foetal development. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24: 2704–2709.
123. Santoro M., Aquila S., Russo G. Sperm performance in oligoasthenoeratozoospermic patients is induced by a nutraceuticals mix, containing mainly myo-inositol. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2021; 67: 50–63.
124. Watson P.F. The causes of reduced fertility with cryopreserved semen. *Anim. Reprod. Sci.* 2000; 60–61: 481–492.
125. Mohammadi F., Varanloo N., Heydari Nasrabadi M., et al. Supplementation of sperm freezing medium with myoinositol improve human sperm parameters and protects it against DNA fragmentation and apoptosis. *Cell Tissue Bank.* 2019; 20: 77–86.
126. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids.* 2012; 77: 27–35.
127. Erickson G.F., Hsueh A.J., Quigley M.E., et al. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 49: 514–519.
128. Gambioli R., Forte G., Aragona C., et al. The use of D-chiro-inositol in clinical practice. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 438–446.
129. Monastra G., Vucenik I., Harrath A.H., et al. PCOS and inositols: controversial results and necessary clarifications. Basic differences between D-chiro and myo-inositol. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 660381.
130. Bizzarri M., Cucina A., Dinicola S., et al. Does myo-inositol effect on PCOS follicles involve cytoskeleton regulation? *Med. Hypotheses.* 2016; 91: 1–5.
131. Unfer V., Dinicola S., Laganà A.S., Bizzarri M. Altered ovarian inositol ratios may account for pathological steroidogenesis in PCOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7157.
132. Chiu T.T., Tam P.P. A correlation of the outcome of clinical in vitro fertilization with the inositol content and embryotrophic properties of human serum. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1992; 9: 524–530.
133. Chiu T.T., Rogers M.S., Law E.L., et al. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 1591–1596.
134. Wdowiak A. Myoinositol improves embryo development in PCOS patients undergoing ICSI. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 6273298.
135. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A., et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 8–11.
136. Özay Ö.E., Özay A.C., Çağlıyan E., et al. Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 524–528.
137. Laganà A.S., Vitagliano A., Noventa M., et al. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298: 675–684.
138. Zheng X., Lin D., Zhang Y., et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine.* 2017; 96: e8842.
139. Mohammadi S., Eini F., Bazarganipour F., et al. The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021; 19: 61.
140. Laganà A.S., Garzon S., Unfer V. New clinical targets of d-chiro-inositol: rationale and potential applications. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020; 16: 703–710.
141. Monastra G., Vazquez-Levin M., Bezerra Espinola M.S., et al. D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: a pilot study. *Basic Clin. Androl.* 2021; 31: 13.
142. Tsametis C.P., Isidori A.M. Testosterone replacement therapy: for whom, when and how? *Metabolism.* 2018; 86: 69–78.
143. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2536–2559.
144. Sukegawa G., Tsuji Y. Risk of male infertility due to testosterone replacement therapy for Late-Onset Hypogonadism (LOH). *Hinyokika Kyo.* 2020; 66: 407–409.
145. Tan R.B., Guay A.T., Hellstrom W.J. Clinical use of aromatase inhibitors in adult males. *Sex. Med. Rev.* 2014; 2: 79–90.
146. Carlomagno G., Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15: 931–936.
147. Nordio M.K.P., Chiefari A., Puliani G. D-chiro-inositol improves testosterone levels in hypogonadal males: a pilot study. *Basic Clin. Androl.* 2021.

148. Hess R.A., Cooke P.S. Estrogen in the male: a historical perspective. *Biol. Reprod.* 2018; 99: 27–44.
149. Schneider G., Kirschner M.A., Berkowitz R., Ertel N.H. Increased estrogen production in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 48: 633–638.
150. MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M., Farquhar C.M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16: 293–311.
151. Hammoud A., Carrell D.T., Meikle A.W., et al. An aromatase polymorphism modulates the relationship between weight and estradiol levels in obese men. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1734–1738.
152. Mah P.M., Wittert G.A. Obesity and testicular function. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 316: 180–186.
153. Tinelli A., Gustapane S., D’Oria O., et al. Nutraceuticals in fibroid management after ulipristal acetate administration: an observational study on patients’ compliance. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021.
154. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., et al. Uterine fibroids. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16043.
155. Meunier L., Meszaros M., Pageaux G.P., et al. Acute liver failure requiring transplantation caused by ulipristal acetate. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2020; 44: e45–e49.
156. Brodie A., Lu Q., Nakamura J. Aromatase in the normal breast and breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1997; 61: 281–286.
157. Imir A.G., Lin Z., Yin P., et al. Aromatase expression in uterine leiomyomata is regulated primarily by proximal promoters I.3/II. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1979–1982.
158. Ishikawa H., Reierstad S., Demura M., et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1752–1756.
159. Sumitani H., Shozu M., Segawa T., et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology.* 2000; 141: 3852–3861.
160. Al-Hendy A., Diamond M.P., El-Sohemy A., Halder S.K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: E572–E582.
161. Sinai Talaulikar V. Medical therapy for fibroids: an overview. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 46: 48–56.
162. Montanino Oliva M. D-chiro-inositol, vitamin D and epigallocatechin gallate avoid surgery in women with uterine fibroids: 2 case reports. *Eur. Med. J.* 2021; 9: 95–101.
163. Roshdy E., Rajaratnam V., Maitra S., et al. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *Int. J. Womens Health.* 2013; 5: 477–486.
164. Ciavattini A., Delli Carpini G., Serri M., et al. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine.* 2016; 95: e5698.
165. Miriello D., Galanti F., Cignini P., et al. Uterine fibroids treatment: do we have new valid alternative? Experiencing the combination of vitamin D plus epigallocatechin gallate in childbearing age affected women. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 2843–2851.
166. Shaw N.D., Histed S.N., Srouji S.S., et al. Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1955–1961.
167. Tulandi T., Martin J., Al-Fadhli R., et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1761–1765.
168. Bezerra Espinola M.S., Laganà A.S., Bilotta G., et al. D-chiro-inositol induces ovulation in non-PCOS, non-insulin-resistant young women likely by modulating aromatase expression: two case reports. *Am. J. Case Rep.* 2021; 22: e932722.
169. Nair A., Morsy M.A., Jacob S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development. *Drug Dev. Res.* 2018; 79: 373–382.
170. Carlomagno G., De Grazia S., Unfer V., Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012; 9: 267–271.
171. Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020; 25: 5566.
172. Gerli S., Papaleo E., Ferrari A., Di Renzo G.C. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007; 11: 347–354.
173. Kamenov Z., Kolarov G., Gateva A., et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31: 131–135.
174. Vita R., Fallahi P., Antonelli A., Benvenega S. The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014; 11: 1103–1111.
175. Fallahi P., Ferrari S.M., Ruffilli I., et al. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2017; 14: 647–655.
176. Figgitt D.P., Plosker G.L. Saquinavir soft-gel capsule: an updated review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2000; 60: 481–516.
177. Proietti S., Carlomagno G., Dinicola S., Bizzarri M. Soft gel capsules improve melatonin’s bioavailability in humans. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2014; 10: 1193–1198.
178. Wang X., Ai T., Meng X.L., et al. In vitro iron absorption of  $\alpha$ -lactalbumin hydrolysate-iron and  $\beta$ -lactoglobulin hydrolysate-iron complexes. *J. Dairy Sci.* 2014; 97: 2559–2566.
179. Delavari B., Saboury A.A., Atri M.S., et al. Alpha-lactalbumin: a new carrier for vitamin D3 food enrichment. *Food Hydrocoll.* 2015; 45: 124–131.
180. Monastra G., Sambuy Y., Ferruzza S., et al. Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro. *Curr. Drug Deliv.* 2018; 15: 1305–1311.

181. Montanino Oliva M., Buonomo G., Calcagno M., Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositolresistant PCOS women. *J. Ovarian Res.* 2018; 11: 38.
182. Sambuy Y., De Angelis I., Ranaldi G., et al. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. *Cell Biol. Toxicol.* 2005; 21: 1–26.
183. Ranaldi G., Ferruzza S., Natella F., et al. Enhancement of D-chiro-inositol transport across intestinal cells by alpha-lactalbumin peptides. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24: 10143–10154.
184. Hernandez Marin I., Picconi O., Laganà A.S., et al. A multicenter clinical study with myo-inositol and alpha-lactalbumin in Mexican and Italian PCOS patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 3316–3324.
185. Leung K.Y., Mills K., Burren K.A., et al. Quantitative analysis of myo-inositol in urine, blood and nutritional supplements by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011; 879: 2759–2763.
186. Ostlund R.E.Jr., McGill J.B., Herskowitz I., et al. D-chiro-inositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 9988–9992.
187. Deranieh R.M., Greenberg M.L. Cellular consequences of inositol depletion. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37: 1099–1103.
188. Murru A., Popovic D., Pacchiarotti I., et al. Management of adverse effects of mood stabilizers. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015; 17: 603.
189. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int. J. Bipolar Disord.* 2016; 4: 27.
190. Lepore E., Lauretta R., Bianchini M., et al. Inositols depletion and resistance: principal mechanisms and therapeutic strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 6796.
191. Genton P., Bauer J., Duncan S., et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia.* 2001; 42: 295–304.
192. Bilo L., Meo R. Polycystic ovary syndrome in women using valproate: a review. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 562–570.
193. Hu X., Wang J., Dong W., et al. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 97: 73–82.
194. Viswanathan L.G., Satishchandra P., Bhimani B.C., et al. Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2016; 19: 339–343.
195. Cantelmi T., Lambiase E., Unfer V.R., et al. Inositol treatment for psychological symptoms in Polycystic Ovary Syndrome women. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 2383–2389.
196. Nordio M., Basciani S. Treatment with myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in patients with autoimmune thyroiditis. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2549491.
197. Allan S.J., Kavanagh G.M., Herd R.M., Savin J.A. The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking lithium: a randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 966–969.
198. Koutoangelos K., Vaidakis N., Zervas I., et al. Administration of inositol to a patient with bipolar disorder and psoriasis: a case report. *Cases J.* 2010; 3: 69.

### Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches

*Myo-inositol (myo-Ins) and D-chiro-inositol (D-chiro-Ins) are natural compounds involved in many biological pathways. Since the discovery of their involvement in endocrine signal transduction, myo-Ins and D-chiro-Ins supplementation has contributed to clinical approaches in ameliorating many gynecological and endocrinological diseases. Currently both myo-Ins and D-chiro-Ins are well-tolerated, effective alternative candidates to the classical insulin sensitizers, and are useful treatments in preventing and treating metabolic and reproductive disorders such as polycystic ovary syndrome (PCOS), gestational diabetes mellitus (GDM), and male fertility disturbances, like sperm abnormalities. Moreover, besides metabolic activity, myo-Ins and D-chiro-Ins deeply influence steroidogenesis, regulating the pools of androgens and estrogens, likely in opposite ways. Given the complexity of inositol-related mechanisms of action, many of their beneficial effects are still under scrutiny. Therefore, continuing research aims to discover new emerging roles and mechanisms that can allow clinicians to tailor inositol therapy and to use it in other medical areas, hitherto unexplored. The present paper outlines the established evidence on inositols and updates on recent research, namely concerning D-chiro-Ins involvement into steroidogenesis. In particular, D-chiro-Ins mediates insulin-induced testosterone biosynthesis from ovarian thecal cells and directly affects synthesis of estrogens by modulating the expression of the aromatase enzyme. Ovaries, as well as other organs and tissues, are characterized by a specific ratio of myo-Ins to D-chiro-Ins, which ensures their healthy state and proper functionality. Altered inositol ratios may account for pathological conditions, causing an imbalance in sex hormones. Such situations usually occur in association with medical conditions, such as PCOS, or as a consequence of some pharmacological treatments. Based on the physiological role of inositols and the pathological implications of altered myo-Ins to D-chiro-Ins ratios, inositol therapy may be designed with two different aims: (1) restoring the inositol physiological ratio; (2) altering the ratio in a controlled way to achieve specific effects.*

**Key words:** myo-Inositol, D-chiro-Inositol, epimerase, FSH, PCOS, steroidogenesis, aromatase, testosterone, GDM, neural tube defects



# АКТИФЕРТ®

КОМПЛЕКСНАЯ ПОДДЕРЖКА РЕПРОДУКТИВНОГО  
ЗДОРОВЬЯ И ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ

- **Актиферт-Гино** способствует восстановлению естественного цикла, овуляций, гормонального и метаболического профиля при СПКЯ. Улучшает фертильность и частоту наступления беременностей, способствует снижению пороков развития плода и риска гестационного диабета. Может применяться в протоколах ВРТ для снижения риска гиперстимуляции яичников и повышения качества эмбрионов<sup>1,2</sup>.
- **Актиферт-Андро** поддерживает мужскую фертильность, улучшает качество и подвижность сперматозоидов при астено- и тератозооспермии, повышает их оплодотворяющий потенциал<sup>3</sup>.
- **Актиферт-Гель** способствует нормализации фертильных свойств цервикальной слизи и поддерживает активность сперматозоидов во влагалище для последующего оплодотворения<sup>4</sup>.

Ссылки:

1. Published online 2020 Mar 27. doi: 10.1055/s0050b461254 PMID: 32756026 PMID: 32306679 Insulin Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. Scott-Roseff corresponding author and Maria Montenegro.  
2. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2019; 25 (12): 5512-5521 DOI: 10.26355/eurerm/201906\_10225 The 401 mgp-100t66/D-chole-100t66 plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. M. Norio, S. Giacini, E. Camajani.  
3. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 1674950. Published online 2016 Sep 26. doi: 10.1155/2016/1674950 PMID: 27752263 Effect of Myo-Inositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome. Mario Montarino Oliva, Tina Misulolo, Assunta Lippa, Paolo Iacovanni and Alberto Viorrelli.  
4. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 7621942. Published online 2016 Jun 30. DOI: 10.1155/2016/7621942 PMID: 27403362 Treating Women with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility PMID: 27403329 PMID: 27403362 Mario Montarino Oliva, Roberta Poverini, Rossella Lisi, Maria Cristina Carra, and Franco Lisi.



**apteka.ru**

ВЫСТРО И БЕСПЛАТНО  
ДОСТАВИТ АКТИФЕРТ  
В АПТЕЧНЫЙ ПУНКТ  
В ЛЮБОМ ГОРОДЕ РФ.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

# Современные возможности антимикробной терапии в гинекологии

Актуальности использования рациональной антибиотикотерапии в условиях возрастающей антибиотикорезистентности было посвящено выступление Гюльданы Рауфовны БАЙРАМОВОЙ, д.м.н., профессора, заведующей по клинической работе научно-поликлинического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, состоявшееся в рамках XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 21 января 2022 г.). Особый акцент был сделан на возможности применения комбинированного препарата Орцепол ВМ в практике врача-гинеколога.

По оценкам Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), ежегодно около 23 тыс. человек умирают в результате инфекций, устойчивых к антимикробной терапии. По расчетам британского исследования Review on Antimicrobial Resistance, к 2050 г. частота летальных исходов, обусловленных антибиотикорезистентностью, превысит таковую на фоне онкологии и диабета. Безусловно, наблюдаемый рост микстинфекций, 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. Не случайно Правительством РФ утверждена Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности на период до 2030 г. Обозначенные в ней основные проблемы включают нерациональное или бесконтроль-

ное применение противомикробных препаратов, недостаточную доступность средств диагностики устойчивости микроорганизмов к лекарственным препаратам в практическом здравоохранении, отсутствие механизмов межведомственного взаимодействия по предупреждению распространения антимикробной резистентности и ее мониторинга.

Как известно, одну из ключевых ролей в репродуктивном благополучии женщины играют *Lactobacillus* spp. На сегодняшний день идентифицировано свыше 260 различных видов лактобактерий. Из них *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri* чаще обнаруживаются во влагалище<sup>1</sup>. В последнее время также активно обсуждается теория связи ряда микробных метаболитов, продуцируемых бактериями, с канцерогенезом. Основные механизмы заключаются в повреждении ДНК, изменении иммунной системы и доступности метаболитов. Так, увеличение метаболизма гликохенодезоксихолата и карнитина связано с воспалением на фоне

рака шейки матки (РШМ). Их высокий уровень способствует снижению количества *Lactobacillus* spp. Между тем высокие уровни аденозина и цитозина отрицательно коррелируют с воспалением и положительно с *Lactobacillus* spp., поддерживая нормоценоз влагалища.

Роль микробиоты в развитии канцерогенеза изучали в ряде исследований. Установлено, что сдвиг микробиоценоза в сторону *Atopobium vaginae* и *Porphyromonas* spp. органов репродуктивной системы (влагалище, шейка матки, фаллопиевы трубы и яичники) достоверно коррелирует со злокачественным новообразованием и гиперплазией эндометрия ( $p < 0,001$ ). В исследовании, проведенном на базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, анализировали состояние влагалищной микрофлоры у женщин-испытателей репродуктивного возраста до эксперимента и по завершении трехсуточного пребывания в условиях «сухой»

<sup>1</sup> Michell C., Marazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. Am. J. Reprod. Immunol. 2014; 71 (6): 555–563.



## Орцепол ВМ

Орнидазол 500 мг Таблетки № 10  
Ципрофлоксацин 500 мг

**О**ригинальность  
**Ц**еленаправленность  
**П**ользность



## Секнидокс

Секнидазол 1,0 г № 2 таблетки

**ИЗЛЕЧЕНИЕ**  
без компромиссов



## Лименда

Метронидазол 750 мг + 7 суппозиториях вагинальных  
Миконазол 200 мг

**РАДИКАЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ**  
**ДЕЛИКАТНОГО ВОПРОСА**

### Высокоактивные противомикробные и противопротозойные препараты:

Комбинированный,  
с широким спектром  
активности

Удобный и безопасный  
для пациентов

Комбинированный, для  
местного лечения  
бактериального вагиноза  
и инфекций влагалища  
полимикробной этиологии

- Единственная комбинация **Орнидазол + Ципрофлоксацин** на отечественном фармацевтическом рынке
- **Аддитивное действие** двух компонентов
- **Комплексная терапия ВЗОМТ** смешанной этиологии
- **Меньший риск** развития резистентности

- Подтвержденная **высокая эффективность**
- Доказанная **хорошая переносимость**
- **Удобство** однократного применения

- **Комплексная терапия** смешанных вагинитов
- Доказанная **высокая эффективность**
- **100% эффективность** при совмещенном приеме с пероральным секнидазолом
- Возможно **применение у беременных** (II-III триместра)

иммерсии без использования средств профилактики<sup>2</sup>. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом MALDI-TOF-MS-анализа. Полученные данные свидетельствовали об ухудшении состояния микрофлоры после трехсуточной изоляции. Проанализировав результаты исследования, ученые констатировали факт повышения риска развития аэробного вагинита, активации колонизационной резистентности микрофлоры влагалища, увеличения риска возникновения воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий.

По словам профессора Г.Р. Байрамовой, трудно переоценить значение биопленок в клинической практике. По оценкам, примерно 60–95% микроорганизмов, участвующих в инфекционном процессе, находятся в виде микробных сообществ. Это предполагает назначение рациональной и апробированной антибактериальной терапии с использованием эффективных препаратов широкого спектра действия. Докладчик продемонстрировала обоснованность такого подхода на клиническом примере.

Пациентка И. 30 лет обратилась за помощью в научно-поликлиническое отделение по поводу обильных выделений из половых путей, диспареунии, субфебрильной температуры, боли внизу живота с иррадиацией в поясницу. Результаты ультразвукового исследования показали обострение хронического сальпингоофорита; выраженный спаечный процесс в малом тазу. ВПЧ-тест: обнаружен ВПЧ 59-го типа. Комплексное обследование микробиоценоза влагалища: бактериальный вагиноз, аэробный вагинит. Данные цитологии (по месту жительства): ASCUS-R; хронический цервицит.

Учитывая жалобы пациентки и данные комплексного клинико-лабораторного обследования, специалист рекомендовал терапию комбинированным препаратом Орцепол ВМ, содержащим орнидазол 500 мг + ципрофлоксацин 500 мг. Схема лечения: одна таблетка (перорально) два раза в сутки в течение семи дней.

Выбор комбинированного препарата Орцепол ВМ обусловлен широким спектром действия его компонентов. Ципрофлоксацин активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий (в частности, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Neisseria* spp.), грамположительных бактерий (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*) и внутриклеточных возбудителей (*Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila*, *Brucella* spp. и др.).

Орнидазол активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia* (*G. intestinalis*), *Entamoeba histolytica*, а также облигатных анаэробов (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* и др.) и некоторых положительных микроорганизмов (*Eubacterium* spp., *Clostridium*).

Кроме того, Орцепол ВМ – комбинированный антимикробный и противопаразитарный препарат показан к применению при смешанных бактериальных инфекциях и воспалительных заболеваниях органов малого таза. Препарат принимают внутрь за час до еды или через два часа после еды, запивая достаточным количеством воды. При острых инфекциях препарат назначают по одной таблетке два раза в сутки в течение 5–7 дней, при хронических инфекциях – по одной таблетке два раза в сутки в течение 10–14 дней.

Профессор Г.Р. Байрамова также отметила, что в ряде отечественных руководств по лечению сме-

шанных вульвовагинитов в качестве альтернативного варианта рассматривается комбинированный препарат для интравагинального введения, содержащий метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг (Лименда). Основанием для включения препарата в рекомендации послужили результаты исследований, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность препарата Лименда (метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг) при смешанных вульвовагинитах.

В представленном клиническом случае лечение препаратом Орцепол ВМ было обоснованным и дало хороший результат, что подтвердили данные обследования, проведенного при последующем обращении пациентки. Данные цитологического исследования: NILM. Результаты клинико-лабораторных методов исследования также продемонстрировали высокую эффективность комбинированной терапии.

По мнению профессора Г.Р. Байрамовой, хотя диагностика должна быть комплексной и базироваться на четких критериях во избежание полипрагматии, только раннее выявление воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы позволяет своевременно назначить терапию (возможно, эмпирическую) и предупредить развитие осложнений. Эксперт отметила новые научные направления в отечественной диагностике, такие как десорбционная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, одной из точек приложения которой является скрининг метаболитов в бактериальных колониях, а также секвенирование нового поколения – метод, позволяющий с высокой диагностической точностью определять многообразие микробного пейзажа. 🍀

<sup>2</sup> Ильин В.К., Бояринцев В.В., Комиссарова Д.В. и др. Анализ изменения состояния влагалищной микрофлоры у женщин репродуктивного возраста в условиях трехсуточной «сухой» иммерсии без использования средств профилактики. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021; 98 (6): 657–663.





Российское общество  
акушеров-гинекологов



ФГБУ «НМИЦ АГП им.  
академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России

# ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ «РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

## 2022



**НИЖНИЙ НОВГОРОД**

3-4 февраля



**НОВОСИБИРСК**

14-15 апреля



**САМАРА**

17-18 октября



**ТАМБОВ**

11 февраля



**СОЧИ**

29 апреля



**КРАСНОДАР**

27-28 октября



**ВОЛГОГРАД**

14-15 февраля



**СУРГУТ**

16-17 мая



**КАЗАНЬ**

10-11 ноября



**ЧЕБОКСАРЫ**

28 февраля



**УФА**

26-27 мая



**ЕКАТЕРИНБУРГ**

17-18 ноября



**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ**

3-4 марта



**РОСТОВ-НА-ДОНУ**

2-3 июня



**БЕЛГОРОД**

25 ноября



**ЯКУТСК**

28 марта



**ВЛАДИВОСТОК**

15-16 сентября



**МОСКВА**

1-2 декабря



**МАХАЧКАЛА**

4 апреля



**ЧЕЛЯБИНСК**

6-7 октября

**Организационные вопросы:**

Сергей Хиллов

Моб.: +7 (929) 909-01-32

E-mail: school@roag-portal.ru

[WWW.ROAG-PORTAL.RU](http://WWW.ROAG-PORTAL.RU)

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования,  
потому что именно мы его задаем

**ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ! УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ**

# Новые подходы к профилактике инфекционных осложнений вне и во время беременности

*Проблема внутриутробного инфицирования плода является одной из ведущих в акушерской практике и перинатологии в силу высокого уровня инфицирования беременных и рожениц, опасности преждевременных родов, нарушения развития плода и рождения больного ребенка. О новых подходах к профилактике инфекционных осложнений вне и во время беременности рассказал Владимир Николаевич КУЗЬМИН, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, на XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 21 января 2022 г.).*

**Р**оль инфекционного фактора в развитии акушерской патологии трудно переоценить. Так, при сроке беременности 15 недель инфекционные заболевания выходят на первый план среди причин антенатальной гибели плода. Установлено, что в структуре перинатальных потерь доля внутриутробного инфицирования превышает 30%. В последнее время отмечается тенденция к возрастанию частоты выявления микст-инфекций, увеличению частоты внутриутробного инфицирования, активации персистирующей инфекции во время беременности. Как следствие – повышается риск развития осложнений, включая невынашивание беременности, преждевременные роды и акушерские патологии, что требует поиска новых подходов к оценке инфекционного процесса, который сегодня следует рассматривать как фетальный воспалительный ответ.

Факт развития синдрома воспалительного ответа у плода прежде всего может подтверждаться наличием синдрома TORCH-инфекции, а также синдрома системной

воспалительной реакции, вплоть до полиорганной недостаточности, локальными проявлениями, повышением уровня иммуноглобулина М с первых суток жизни, интерлейкина (ИЛ) 6 > 100 пкг/мл и колониестимулирующего фактора > 280 пг/мл в плазме крови в первые 12 часов жизни, уровня фактора некроза опухоли (ФНО) альфа в сыворотке крови.

Спектр возбудителей внутриутробной инфекции весьма разнообразен и представлен не только вирусами, но и бактериями, грибами, простейшими. Бактериальная инфекция воздействует как на плод, так и на амниотическую жидкость, формируя пласт изменений, вплоть до образования микробных биопленок в амниотической жидкости и «бактериальных пробок». Чаше наблюдается сочетание возбудителей – бактериально-вирусная смешанная инфекция. В настоящее время разрабатываются новые неинвазивные методы диагностики, которые позволяют не только диагностировать собственно вирус или бактерию, но и определять ИЛ-6 и ФНО-альфа в выделениях из влагалища при

синдроме фетального воспалительного ответа.

С помощью анализа пептидного спектра околоплодной жидкости с оценкой соотношения про- и противовоспалительных цитокинов можно прогнозировать тяжесть врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) и оптимизировать ведение инфицированных новорожденных.

Между тем основным направлением диагностики любой вирусной инфекции остаются определение наличия или отсутствия антител, их динамика и специфичность к конкретному типу вируса. Следует иметь в виду, что, согласно обновленным клиническим рекомендациям по нормальной беременности 2020 г., нецелесообразно рутинно направлять беременную на исследование антител классов М, G к ЦМВ в крови.

Беременной с подтвержденным диагнозом ЦМВИ можно назначать лечение антицитомегаловирусным иммуноглобулином с целью снижения риска передачи внутриматочной/трансплацентарной ЦМВИ, профилактики врожденной ЦМВ<sup>1, 2</sup>. Предпочтение следует

<sup>1</sup> Buxmann H., Stackelberg O.M., Schlößer R.L., et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. J. Perinat. Med. 2012; 40 (4): 439–446.

<sup>2</sup> Nigro G., Adler S.P., La Torre R., et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N. Engl. J. Med. 2005; 353 (13): 1350–1362.



## XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине

отдавать специфическим иммуноглобулинам, которые по сравнению со стандартными эффективнее связываются с ЦМВ-антигенами.

Как известно, антибактериальная терапия играет значимую роль в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, занимающих существенный удельный вес в структуре заболеваний беременных и рожениц. Сложность применения антибактериальной терапии в акушерстве прежде всего обусловлена излишне широким и подчас необоснованным применением антибиотиков, ростом антибиотикорезистентности патогенов. Например, установлено, что пенициллины и цефалоспорины неэффективны в качестве препаратов для монотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза из-за высокого уровня резистентности к ним аэробной и анаэробной микрофлоры<sup>3</sup>. Поэтому основными принципами рациональной антибактериальной терапии являются определение микрофлоры, вызвавшей инфекционный процесс, оценка воздействия антибиотика на плод и пути его элиминации, а также раннее начало терапии, оценка ее эффективности в первые 48 часов, контроль побочных действий.

Несомненно, определенные коррективы в выбор антибактериальной терапии вносит и рост распространенности микст-инфекций. Поэтому при инфекционно-воспалительных заболеваниях, особенно смешанных бактериальных инфекций, обоснованным считается применение комбинированного препарата Орцепол ВМ. Входящие в состав препарата орнидазол 500 мг и ципрофлоксацин 500 мг эффективны против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также анаэробов и простейших. При назначении препарата Орцепол ВМ следует учитывать национальные рекомендации по надлежащему использованию антибактериальных препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретном регионе.

Результаты проведенного исследования микробиоты влагалища показали, что ее флора практически полностью представлена анаэробными микроорганизмами. Не случайно бактериальный вагиноз (БВ) является одним из самых распространенных заболеваний женских половых органов. Кроме того, БВ выявляется в 35% случаев вагинитов. Наиболее простым методом диагностики БВ считается определение pH влагалищного содержимого. Необходимо помнить, что своевременная диагностика и лечение БВ способствуют снижению риска колонизации мочеполовой системы возбудителями инфекций, передаваемых половым путем. Кроме того, БВ может служить фактором риска ВИЧ-инфицирования, поэтому лечение БВ имеет также профилактическое значение<sup>4</sup>.

Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (2019), схемы лечения БВ у небеременных женщин репродуктивного возраста включают метронидазол (таблетки или гель), клиндамицин (крем). Однако клиндамицин противопоказан к использованию во второй половине беременности. Хорошую эффективность в терапии БВ и вульвовагинального кандидоза у беременных демонстрирует комбинация метронидазола 750 мг и миконазола 200 мг, входящая в состав

препарата Лименда. Согласно результатам микробиологического исследования, использование данной комбинации способствовало излечению при вульвовагинальном кандидозе, а также при смешанных формах вагинитов (включая трихомонадную с сочетанной бактериальной и кандидозной инфекцией). Общее клиническое излечение отмечалось более чем у 90% пациенток. Необходимо также отметить возможность применения Лименды со второго триместра беременности. Вместе с тем включение клиндамицина в схемы терапии на данном сроке не представляется возможным.

Появление на фармацевтическом рынке секнидазола – антимикробного средства нового поколения позволило реализовать новый подход к лечению бактериального вагиноза. Одноразовая пероральная схема приема секнидазола (Секнидокс) составляет привлекательную альтернативу многодневным схемам терапии женщин с БВ. Применение однократной дозы секнидазола 2 г не только излечивает первичную инфекцию, но и снижает риск серьезных осложнений нелеченой или недостаточно пролеченной инфекции<sup>5</sup>. Немаловажно, что секнидазол в отличие от клиндамицина не обладает активностью против полезных лактобацилл. Таким образом, от секнидазола (Секнидокс) можно ожидать минимального воздействия на преобладающий компонент *Lactobacillus* нормальной здоровой микрофлоры<sup>6</sup>.

В заключение профессор В.Н. Кузьмин подчеркнул, что основные цели ведения родов у женщин с инфекцией заключаются в снижении риска ее передачи детям, а также уменьшении риска осложнений у матерей и новорожденных. ❁

<sup>3</sup> Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н., Смоленов И.В. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004; 6 (2): 193–200.

<sup>4</sup> Cohen C.R., Lingappa J.R., Baeten J.M., et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. PLoS Med. 2012; 9 (6): e1001251.

<sup>5</sup> Nyirjesy P., Schwabke J.R. Secnidazole: next-generation antimicrobial agent for bacterial vaginosis treatment. Future Microbiol. 2018; 13: 507–524.

<sup>6</sup> Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. Anaerobe. 2017; 47: 115–119.

# Онкопрофилактика в гинекологии

Сегодня достоверно известно, что инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), связана с развитием некоторых видов рака органов репродуктивной системы у женщин. Обсуждению вопросов профилактики ВПЧ-ассоциированных патологических состояний, прежде всего рака шейки матки, с помощью вакцинации была посвящена пленарная секция, организованная в рамках XVI Международного конгресса по репродуктивной медицине (Москва, 21 января 2022 г.).

## Научно-доказательная база эффективности вакцинации в предотвращении ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний

Как отметил Давид Георгиевич ЗАРИДЗЕ, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий отделом клинической эпидемиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», президент Противоракового общества России, рак шейки матки (РШМ) относится к злокачественным опухолям, которые можно ликвидировать. Не случайно на 73-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 17 ноября 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила о начале реализации стратегии по элиминации РШМ.

В Глобальном плане действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2030 гг. вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) и скрининг на РШМ отнесены к мероприятиям, реализация которых оптимальна по затратам. К 2030 г. все страны должны добиться снижения показателя заболеваемости до четырех случаев на 100 тыс. женщин<sup>1</sup>. Для успешного продвижения по пути ликвидации РШМ предлагается достиг-

нуть охвата вакцинацией против ВПЧ 90% девочек к 15 годам и популяционным скринингом 70% женщин в возрасте 35 лет и повторно в возрасте 45 лет, а также лечением 90% женщин с предраковыми поражениями шейки матки и инвазивным раком.

В России зарегистрированы и используются две вакцины против ВПЧ – двухвалентная (против 16-го и 18-го типов) и четырехвалентная (против 6, 11, 16, 18-го типов). Эффективность и безопасность вакцинации против ВПЧ доказаны не только в рандомизированных исследованиях, но и в условиях реальной практики – в тех странах, где вакцинировать подростков начали еще в 2006–2007 гг.<sup>2</sup> Так, были опубликованы результаты исследования на основании данных финского канцер-регистра<sup>3</sup>. Показано, что у невакцинированных женщин риск развития РШМ статистически достоверно выше, чем у вакцинированных.

Согласно результатам шведского исследования, в группе вакцинированных риск развития РШМ был на 63% ниже по сравнению с невак-

цинированными. При этом у прошедших вакцинацию в возрасте до 17 лет риск был ниже на 88%<sup>4</sup>.

С момента лицензирования в 2006 г. было использовано свыше 270 млн доз вакцин против ВПЧ. Анализ данных безопасности вакцин, неоднократно проводимый Глобальным комитетом по безопасности вакцин ВОЗ, подтвердил безопасность вакцинации против ВПЧ<sup>5</sup>.

В 2020 г. были опубликованы работы, содержащие прогноз заболеваемости и смертности от РШМ в результате внедрения стратегии ВОЗ до конца XXI в.<sup>6,7</sup> В них убедительно показано преимущество вакцинации против ВПЧ в комбинации со скринингом в снижении заболеваемости и смертности от РШМ.

В качестве основного метода скрининга на РШМ рекомендуется тестирование на ВПЧ.

В 2016 г. была впервые сформулирована концепция HPV-FASTER (ВПЧ-БЫСТРЕЕ), смысл которой заключается в комбинированном эффекте ВПЧ-скрининга и массовой вакцинации против вируса папилломы человека. Стратегия HPV-FASTER предлагает:

- ✓ продолжить плановую вакцинацию девочек 9–14 лет и увеличить ее охват;

<sup>1</sup> Проект глобальной стратегии по ускорению ликвидации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения, 2020.

<sup>2</sup> Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. Wkly Epidemiol. Rec. 2017; 92 (19): 241–268.

<sup>3</sup> Luostarinen T., Apter D., Dillner J., et al. Vaccination protects against HPV-associated cancers. Int. J. Cancer. 2018; 142 (10): 2186–2187.

<sup>4</sup> Lei J., Ploner A., Elfström K.M., et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N. Engl. J. Med. 2020; 383 (14): 1340–1348.

<sup>5</sup> Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 7–8 June 2017. Wkly Epidemiol. Rec. 2017; 92 (28): 393–402.

<sup>6</sup> Brisson M., Kim J.J., Canfell K., et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. Lancet. 2020; 395 (10224): 575–590.

<sup>7</sup> Canfell K., Kim J.J., Brisson M., et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. Lancet. 2020; 395 (10224): 591–603.

## XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине

- ✓ расширить приглашение на вакцинацию женщин 25–30 лет;
- ✓ осуществлять ВПЧ-скрининг и вакцинацию против ВПЧ невакцинированным женщинам 25–30 и 40–45 лет независимо от ВПЧ-статуса при их визите на скрининг;
- ✓ вовлекать лиц мужского пола в возрасте 9–14 лет в программы плановой вакцинации с расширением охвата до 26 лет, когда это возможно<sup>8</sup>.

Впоследствии была предложена слегка измененная концепция

EVEN FASTER (ЕЩЕ БЫСТРЕЕ), направленная на ускорение ликвидации РШМ, в рамках которой предлагается определять оптимальные возрастные группы для проведения кампаний по вакцинации и скринингу, а также использовать целевые кампании скрининга вместо долгосрочных программ<sup>9</sup>.

Завершая выступление, профессор Д.Г. Заридзе констатировал, что эффективность вакцинопрофилактики РШМ до-

казана на самом высоком уровне достоверности. Подтверждение тому – представленные научные данные. Оперативное решение вопроса организации массовой вакцинации против ВПЧ подростков обоего пола в возрасте 9–14 лет и скрининга, основанного на ВПЧ-тестировании, женщин в 35 и 45 лет позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от РШМ и ряда других форм рака, ассоциированных с ВПЧ.

### Динамика и прогноз заболеваемости и смертности от РШМ в России и мире

ВПЧ-инфекция широко распространена во всем мире. По данным, представленным профессором Д.Г. Заридзе, наибольшая распространенность ВПЧ-инфекции зарегистрирована в странах Карибского бассейна, Восточной Африки и Восточной Европы<sup>10</sup>. РШМ занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований. В 2020 г. в мире РШМ заболели 604 127 женщин, умерли 341 831.

В России стандартизированный по мировому стандарту показатель заболеваемости (СПЗ) РШМ составил 15,8 на 100 тыс. населения, раком вульвы – 1,14, раком влагалища – 0,35, раком ротоглотки – 0,33 (у женщин) и 2,27 (у мужчин)<sup>11</sup>. По данным Международного агентства по изучению рака, самая высокая заболеваемость

РШМ в Европе зарегистрирована в канцер-регистрах Карелии (СПЗ 31,4)<sup>12</sup>. Высокие СПЗ зафиксированы в канцер-регистрах Архангельской (17,2) и Челябинской (16,6) областей. Эти три региона России входят в десятку регионов с самой высокой заболеваемостью в Европе. Очень высокая заболеваемость РШМ наблюдается в Республике Тыва (49,0), Магаданской области (41,6), Забайкальском крае (40,6), Республике Бурятия (35,6), Ненецком автономном округе (31,4)<sup>13</sup>.

Заболеваемость РШМ в России возрастает. Резкий перелом в направлении динамики произошел в начале 1990-х гг. Снижение заболеваемости РШМ, которое продолжалось до 1991 г., резко сменилось ростом, темпы которого увеличились в начале 2000-х гг. До начала 1990-х гг. отмечалось и выраженное снижение смертности

от РШМ с дальнейшей стабилизацией и тенденцией к небольшому росту. На фоне снижения смертности от РШМ в США, Великобритании, Франции, Венгрии, Польше и других странах в России тенденция к росту сохраняется<sup>14</sup>.

Заболеваемость такими формами ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований, как рак вульвы, влагалища, ротоглотки, также увеличивается<sup>14</sup>.

Как уже отмечалось, первичная профилактика РШМ предполагает обязательную вакцинацию против ВПЧ в подростковом возрасте. Профессор Д.Г. Заридзе представил собственные данные по прогнозу количества предотвращенных случаев заболеваний и смертей от РШМ в зависимости от вакцинации против ВПЧ девочек, рожденных в 2009–2018, 2019–2028, 2029–2038 гг. По расчетам профессора Д.Г. Заридзе, вакцинация от ВПЧ способна предотвратить значимое количество случаев заболеваемости и смертности от РШМ.

<sup>8</sup> Robles C., Pavón M.A., Díaz Sanchís M., Bosch X. HPV-FASTER: searching for strategies to serve the cervical cancer elimination campaign in COVID-19 times // [www.HPVWorld.com](http://www.HPVWorld.com), 183.

<sup>9</sup> Dillner J., Elfström M., Baussano I. The EVEN FASTER concept for cervical cancer elimination /// [www.HPVWorld.com](http://www.HPVWorld.com), 182.

<sup>10</sup> Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (12): 1789–1799.

<sup>11</sup> Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.

<sup>12</sup> Bray F., Colombet M., Mery L., et al. Cancer incidence in five continents. Vol. XI. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.

<sup>13</sup> Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

<sup>14</sup> Заридзе Д.Г., Максимович Д.М., Стилиди И.С. Рак шейки матки и другие ВПЧ-ассоциированные опухоли в России. *Вопросы гинекологии.* 2020; 66 (4): 325–335.

Бесспорно, РШМ – болезнь относительно молодых женщин, в связи с чем высокая заболеваемость данной патологией отразится на репродуктивном

потенциале нескольких поколений, а следовательно, на демографической структуре России. «Но мы можем избежать этого, если вакцинация про-

тив ВПЧ будет безотлагательно внедрена в практику здравоохранения страны», – подчеркнул профессор Д.Г. Заридзе в заключение.

### Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний: мировой опыт

**Р**ак шейки матки занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости женщин в России<sup>15</sup>.

По словам Нины Викторовны ЗАРОЧЕНЦЕВОЙ, д.м.н., профессора РАН, заместителя директора Московского областного НИИ акушерства и гинекологии по науке, актуальность проблемы обусловлена тенденцией к омоложению заболевания. Так, с 1994 по 2014 г. прирост заболеваемости РШМ в группе женщин 15–29 лет достиг 150%, в группе женщин 30–44 лет – 160%. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что женщины репродуктивного возраста становятся наиболее уязвимыми в отношении ВПЧ-инфекции и развития РШМ.

Безусловно, открытие этиологической роли ВПЧ и создание против него в 2006 г. вакцины определили новый подход к решению проблемы ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований. Важно, что вакцины против ВПЧ рекомбинантные, то есть не содержат вирусного генетического материала. Эффективность и безопасность четырехвалентной вакцины

против ВПЧ подтверждены в клинических исследованиях и в реальной практике за более чем 20-летний период с момента создания<sup>16</sup>.

На сегодняшний день профилактическая вакцинация против РШМ рекомендована всеми ведущими профессиональными ассоциациями и организациями мира, в том числе России. При этом профилактика должна носить гендерно-нейтральный подход, поскольку не только женщины, но и мужчины также могут быть подвержены ряду ВПЧ-ассоциированных заболеваний<sup>17</sup>.

Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний широко внедряется в мире. В настоящее время 111 стран включили вакцинацию девочек против ВПЧ в национальные календари прививок, из них 42 страны дополнили программы вакцинацией мальчиков<sup>18</sup>. В силу особенности течения вызываемого ВПЧ инфекционного процесса и ассоциированных с ним предраковых и раковых заболеваний эффективность вакцинации оценивается в кратко-, средне- и долгосрочной перспек-

тиве. К краткосрочным результатам относят снижение инфицированности ВПЧ и заболеваемости аногенитальными кондиломами, к промежуточным – снижение частоты предраковых поражений, долгосрочным – снижение заболеваемости и смертности от РШМ, рака анального канала и некоторых других злокачественных новообразований аногенитальной области<sup>19</sup>. Максимальный эффект от вакцинации достижим лишь при высоком охвате прививками целевого контингента.

На данный момент опубликованы итоги нескольких национальных программ вакцинации против ВПЧ (Австралия, США, Канада, Швейцария и др.). По оценкам, вакцинация против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов способствовала снижению доли ВПЧ-инфекции, вызванной этими типами вируса, на 34–78%, частоты случаев возникновения аногенитальных бородавок – примерно на 93%, доли предраковых поражений шейки матки – на 5–48%<sup>20, 21</sup>. Результаты исследования S.K. Kjaer и соавт. показали отсутствие зарегистрированных случаев ВПЧ-ассоциированного рака среди вакцинированных женщин на протяжении последующего 12-летнего наблюдения<sup>22</sup>.

<sup>15</sup> Bruni L., Albero G., Serrano B., et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human papillomavirus and related diseases in Russian Federation. Summary Report 17 June 2019.

<sup>16</sup> Luxembourg A., Moeller E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev. Vaccines*. 2017; 16 (11): 1119–1139.

<sup>17</sup> Hartwig S., Syrjänen S., Dominiak-Felden G., et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012; 12: 30.

<sup>18</sup> WHO, Introduction of HPV vaccine in the national immunization programme, 2020 [https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO\\_3\\_CODE=&YEAR=](https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-antigen/hpv.html?ISO_3_CODE=&YEAR=)

<sup>19</sup> Brotherton J.M.L., Gertig D.M. Primary prophylactic human papillomavirus vaccination programs: future perspective on global impact. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2011; 9 (8): 627–639.

<sup>20</sup> Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N., et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin. Infect. Dis*. 2016; 63 (4): 519–527.

<sup>21</sup> Ali H., Donovan B., Wand H., et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013; 346: f2032.

<sup>22</sup> Kjaer S.K., Nygård M., Dillne J., et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic Countries. *Clin. Infect. Dis*. 2018; 66 (3): 339–345.



## XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине

Снижение распространенности ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний наблюдалось во многих странах мира и наиболее заметно среди женщин, вакцинированных в молодом возрасте.

В Австралии охват вакцинацией превысил 70%. Эта страна одна из первых в мире в 2007 г. внедрила широкомасштабную национальную программу вакцинации против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов по трехдозовой схеме. В основную когорту вошли девочки 12–13 лет, в наверстывающую – девушки и молодые женщины в возрасте 13–26 лет. Кроме того, в 2013–2014 гг. в программу была включена вакцинация против ВПЧ для мальчиков 12–13 лет с «догоняющей» вакцинацией подростков 14–15 лет<sup>23</sup>.

Итогом пятилетней программы вакцинации против ВПЧ в Ав-

стралии стало снижение частоты случаев возникновения аногенитальных бородавок на 93%<sup>21</sup>. Наиболее значимое снижение распространенности генитальных кондилом наблюдалось у женщин и мужчин младше 30 лет. Доля женщин младше 21 года с диагностированными кондиломами снизилась на 92,6%, доля женщин в возрасте 21–30 лет с данным диагнозом – на 72,6%. Доля гетеросексуальных мужчин младше 21 года с диагностированными генитальными кондиломами снизилась на 81,8%, а в возрастной когорте 21–30 лет данный показатель снизился на 51,1%<sup>21</sup>. К 2014 г., через семь лет после начала вакцинации против ВПЧ, у женщин в возрасте 20–24 и 25–29 лет было зарегистрировано сокращение числа случаев предраковых поражений шейки матки на 43 и 17% соответственно. В течение десяти

лет в Австралии частота случаев дисплазии шейки матки низкой степени значительно снизилась у женщин всех возрастов, а частота случаев дисплазии высокой степени – у женщин в возрасте 20–24 лет<sup>23</sup>. Австралия может стать первой страной, искоренившей РШМ.

В США зафиксировано значительное снижение заболеваемости плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой среди женщин 15–20 лет, прошедших вакцинацию против ВПЧ<sup>24</sup>.

Таким образом, эффективность и целесообразность программ плановой вакцинации против ВПЧ в ряде стран свидетельствуют о том, что современная медицина располагает возможностями для снижения популяционного риска развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований.

### Вакцинопрофилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний: локальные данные

**В** настоящее время в ряде российских регионов разработаны программы первичной профилактики ВПЧ-инфекции. Как отметила профессор Н.В. Зароченцева, Московская область стала первым регионом, где была принята программа по вакцинопрофилактике онкологических заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека (2008–2020). С 2008 г. по сегодняшний день в 30 районах Московской области против ВПЧ вакцинированы свыше 28 тыс. девочек-подростков.

Прежде всего в программу вакцинации были включены девочки-подростки 12–13 лет. Вакцинация проводится в школе при

наличии подписанного родителями информированного согласия. С 2010 г. вакцинация против ВПЧ предоставляется социально незащищенным девочкам-подросткам 12–17 лет, а с 2012 г. реализуется наверстывающая вакцинация подростков до 18 лет по желанию.

Сексуально активные девочки-подростки – самая уязвимая группа по инфицированности ВПЧ. При обследовании было выявлено, что треть из 700 опрошенных девочек-подростков 14–17 лет имели сексуальные отношения. Среди сексуально активных девочек-подростков инфицированность ВПЧ высокого онкогенного риска достигала 50,5%, из них

19,8% были инфицированы ВПЧ 16-го и 18-го типов, 2,8% – ВПЧ 6-го и 11-го типов<sup>25</sup>.

Одним из актуальных вопросов проведения вакцинации является оценка ее эффективности. В тех регионах, где осуществляются программы вакцинации против ВПЧ, отмечается постепенное снижение заболеваемости аногенитальными кондиломами. В Московской области этот показатель снизился с 127,2 на 100 тыс. девочек-подростков в 2009 г. до 3,4 на 100 тыс. в 2020 г.

К 2020 г. в Московской области наметилась положительная тенденция по снижению заболеваемости женского населения ВПЧ-ассоциированным раком, в частности РШМ (18,0), раком вульвы (1,7) и раком влагалища (0,3). Создан и ведется регистр вакцинированных в Московской области.

<sup>23</sup> Patel C., Brotherton J.M., Pillsbury A., et al. The impact of 10 years of Human Papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill.* 2018; 23 (41): 1700737.

<sup>24</sup> Mix J.M., Van Dyne E.A., Saraiya M., et al. Assessing impact of HPV vaccination on cervical cancer incidence among women aged 15–29 years in the United States, 1999–2017: an ecologic study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2021; 30 (1): 30–37.

<sup>25</sup> Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. Папилломавирусная инфекция у девочек-подростков. Информационно-методическое письмо. М., 2010.

Профессор Н.В. Зароченцева отметила, что сложности в проведении вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции зачастую связаны с недостаточностью информирования общества о самой инфекции и ее последствиях. Проведенный опрос девочек-подростков и их родителей выявил у них низкую информированность по вопросам, касающимся ВПЧ и его канцерогенности, и непонимание среди родителей важности вакцинации: только 48% матерей были готовы дать согласие на вакцинацию своих дочерей, но только 25% – на вакцинацию дочерей в возрасте 12–13 лет<sup>25</sup>. Было также уделено внимание изучению влияния вакцинации на фертильность девочек и течение последующей беременности. Оценивались особенности течения беременности и ее исходов у женщин, ранее

вакцинированных против ВПЧ<sup>26</sup>. Установлено, что ВПЧ-негативные беременные, вакцинированные ранее – до беременности, имели гораздо меньше осложнений беременности и родов по сравнению с невакцинированными ВПЧ-позитивными. В другом исследовании оценивали гинекологическую заболеваемость девочек 10–17 лет за 12-летний период проведения программы вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в Московской области<sup>27</sup>. Полученные результаты продемонстрировали не только хорошую эффективность, но и безопасность вакцинации против ВПЧ: сравнительная оценка не выявила различий в частоте нарушений менструальной функции между вакцинированными и невакцинированными девочками-подростками.

Проведенный фармакоэкономический анализ эффективности квадριвалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний позволил сделать вывод, что вакцинация квадριвалентной вакциной Гардасил® (Gardasil) при максимальном охвате девочек-подростков снизит финансовое бремя в масштабах нашей страны на 24,2 млрд руб.<sup>28</sup> Объем затрат на терапию заболеваний, обусловленных ВПЧ-инфицированием, при вакцинации четырехвалентной вакциной снизится на 64%<sup>29</sup>. В заключение профессор Н.В. Зароченцева подчеркнула, что массовая вакцинация подростков против ВПЧ в сочетании со скрининговыми мероприятиями могут стать основными элементами комплексной стратегии предотвращения РШМ и ряда других ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

### Предраковые поражения и рак шейки матки. Стратегия предупреждения

Ежегодно в мире регистрируется свыше полумиллиона новых случаев РШМ и миллионы случаев цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN)<sup>30</sup>. Галина Николаевна МИНКИНА, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медицинского университета им. А.И. Евдокимова, опираясь на данные Кокрейнов-

ского обзора, констатировала, что женщины с CIN имеют более высокий риск недоношенности, а эксцизионное и аблационное лечение еще больше повышает этот риск<sup>31</sup>. В популяционном исследовании на базе голландского регистра патологий и перинатальной базы данных наблюдалась сильная корреляция между преждевременными родами и объемом иссеченной цервикальной ткани  $\geq 0,5 \text{ см}^3$  не-

зависимо от тяжести CIN<sup>32</sup>. При этом частота преждевременных родов в группе с пролеченным заболеванием шейки матки была почти в два раза выше по сравнению с контрольной группой (9,5 против 4,8%), а в группе с множественным лечением – примерно в три раза выше, чем в контрольной группе (15,6 против 4,8%). В шведском ретроспективном популяционном исследовании показано, что инфекция ВПЧ незадолго до или во время беременности связана с повышенным риском преждевременных родов,

<sup>26</sup> Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Зароченцева Н.В. и др. Особенности течения беременности и ее исходов у женщин, вакцинированных против папилломавирусной инфекции. Акушерство и гинекология. 2020; 1: 146–154.

<sup>27</sup> Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Гинекологическая заболеваемость девочек в Московской области в период проведения программы вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции. Доктор. Ру. 2021; 20 (8): 23–27.

<sup>28</sup> Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Медицинский совет. 2016; 19: 103–108.

<sup>29</sup> Рудакова А.В., Харит С.М., Лялина Н.В. и др. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в РФ. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (6): 494–500.

<sup>30</sup> Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018; 68 (6): 394–424.

<sup>31</sup> Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I.E.J., et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 11 (11): CD012847.

<sup>32</sup> Loopik D.L., van Drongelen J., Bekkers R.L.M., et al. Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: a Dutch population-based cohort study with 45,259 pregnancy outcomes. PLoS Med. 2021; 18 (6): e1003665.





## XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине

предродового разрыва плодных оболочек и неонатальной смертности<sup>33</sup>. Лечение CIN увеличивало данные риски. В исследовании получены новые доказательства, что предыдущее лечение CIN ассоциируется с повышенным риском инфекционных осложнений у матери и новорожденного.

Профессор Г.Н. Минкина отметила, что данные результаты лишней раз подтверждают актуальность вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции, которая способствует снижению риска предраковых поражений шейки матки и соответственно уменьшению числа эксцизий шейки матки.

Рекомбинантная четырехвалентная вакцина против ВПЧ, созданная на базе вирусоподобных частиц 6, 11, 16 и 18-го типов вирусов, показана лицам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения предраковых генитальных поражений и поражений анального канала, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, а также рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, и для профилактики аногенитальных кондилом, обусловленных ВПЧ 6-го и 11-го типов<sup>34</sup>.

По рекомендации ВОЗ, первичной целевой группой для вакцинации против ВПЧ являются девочки в возрасте 9–14 лет до начала половой жизни, вторичной – женщины старше 14 лет и мужчины<sup>35</sup>.

В настоящее время в ряде стран (США, Канада, Дания, Бельгия,

Швеция, Япония, Австралия, Новая Зеландия) по итогам национальных программ вакцинации против ВПЧ получены доказательства эффективности квадριвалентной вакцины против ВПЧ в снижении частоты заболеваний шейки матки на популяционном уровне.

В 2019 г. был опубликован систематический обзор данных национальных программ 14 стран по эффективности иммунизации против ВПЧ 60 млн человек<sup>36</sup>. Согласно обзору, через 5–8 лет наблюдения в странах с многокортной вакцинацией и высоким охватом ( $\geq 50\%$ ), таких как Австралия, Канада, Дания, Шотландия, США, частота диагноза CIN2+ среди женщин в возрасте 15–19 лет снизилась на 51%, среди женщин 20–24 лет – на 31%. В то же время частота диагноза CIN2+ среди невакцинированных женщин 25–29 лет увеличилась на 19%, среди женщин 30–39 лет – на 23%. Данные международного рандомизированного клинического исследования, проведенного в скандинавских странах (Дания, Исландия, Норвегия, Швеция), демонстрируют при вакцинации от ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов продолжающуюся защиту от развития ряда ВПЧ-ассоциированных заболеваний у женщин 16–23 лет уже на протяжении 14 лет<sup>37</sup>. За это время у вакцинированных женщин не зарегистрировано ни одного случая предракового заболевания или РШМ, ассоци-

ированных с вакцинными типами вируса. Уровни сероконверсии ко всем четырем типам ВПЧ на момент завершения исследования превышали 90%. Не получено доказательств ослабления иммунитета, что позволяет говорить об отсутствии необходимости в бустерной дозе на протяжении периода наблюдения.

Актуальным остается вопрос о целесообразности вакцинации взрослых женщин. В колумбийском исследовании показано, что риск приобретения ВПЧ-инфекции сохраняется на протяжении всей сексуально активной жизни<sup>38</sup>. Данные исследования свидетельствуют о том, что кумулятивный риск новой ВПЧ-инфекции в течение последующих пяти лет для женщин в возрасте 15–19 лет превышает 42%, для женщин в возрасте 30–44 лет – 20%, для женщин 45 лет и старше – 10%.

Установлено, что естественная ВПЧ-инфекция не обеспечивает стойкой защиты от реинфекции тем же типом ВПЧ. Только 50–70% женщин после перенесенной ВПЧ-инфекции имеют определяемый, но очень низкий уровень антител. Защитный уровень антител на текущий момент не известен. Инфекция тем же типом ВПЧ может повториться, в том числе у серопозитивных лиц, имеющих антитела к данному типу<sup>39, 40</sup>.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (FUTURE I) профилактической

<sup>33</sup> Wiik J., Nilsson S., Kärrberg C., et al. Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: a Swedish population-based study. *PLoS Med.* 2021; 18 (5): e1003641.

<sup>34</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил. Регистрационный номер ЛС-002293.

<sup>35</sup> Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations World Health Organization. *Vaccine.* 2017; 35 (43): 5753–5755.

<sup>36</sup> Drolet M., Bénard É., Pérez N., et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019; 394 (10197): 497–509.

<sup>37</sup> Kjaer S.K., Nygård M., Sundström K., et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four Nordic countries. *EClinicalMedicine.* 2020; 23: 100401.

<sup>38</sup> Muñoz N., Méndez F., Posso H., et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J. Infect. Dis.* 2004; 190 (12): 2077–2087.

<sup>39</sup> Moscicki A.-B., Schiffman M., Burchell A., et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012; 30 Suppl 5 (0 5): F24–33.

<sup>40</sup> Einstein M.H. Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. *Cancer Immunol. Immunother.* 2008; 57 (4): 443–451.

эффективности четырехвалентной вакцины против ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов включенные в группу плацебо женщины с инфекцией в прошлом, то есть ДНК-негативные и серопозитивные, были подвержены реинфекции<sup>41</sup>. За период наблюдения в группе плацебо вследствие реинфекции или реактивации латентной инфекции было зарегистрировано семь случаев CIN и восемь случаев поражений наружных гениталий, в то время как в группе вакцинированных женщин такие поражения отсутствовали.

Серьезную угрозу здоровью женщин представляет персистирующая ВПЧ-инфекция. Как показали результаты семилетнего наблюдения, частота персистирующих ВПЧ-инфекций, вызванных онкогенными и неонкогенными типами ВПЧ, с возрастом увеличивается<sup>42</sup>. По оценкам, частота персистенции ВПЧ 16-го типа у женщин моложе 25 лет составила 15%, женщин 25–34 лет – 25%, женщин 45–64 лет – 42%, женщин 65 лет и старше – 70%.

При позитивном ВПЧ-статусе десятилетний абсолютный риск развития предраковых поражений у взрослых женщин почти в два раза выше, чем у молодых<sup>43</sup>. Математическая модель, имитирующая естественную историю цервикального рака, позволяет прогнозировать, что 50% всех РШМ – следствие ВПЧ-инфекции, приобретенной после 20-летнего возраста<sup>44</sup>.

Рекомбинантная четырехвалентная вакцина против ВПЧ, созданная на базе вирусоподобных частиц 6, 11, 16 и 18-го типов вирусов, показана лицам в возрасте от 9 до 45 лет для предупреждения предраковых генитальных поражений и поражений анального канала, вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18-го типов, а также рака шейки матки, вульвы, влагалища, анального канала, вызванных ВПЧ 16-го и 18-го типов, и для профилактики аногенитальных кондилом, обусловленных ВПЧ 6-го и 11-го типов

Эффективность четырехвалентной вакцины против 6, 11, 16, 18-го типов ВПЧ у женщин 24–45 лет изучали в рандомизированных клинических исследованиях. Через четыре года наблюдения у вакцинированных женщин комбинированный показатель эффективности в отношении персистирующих инфекций, CIN и поражений наружных гениталий, ассоциированных с вакцинными типами вируса, составил 89%<sup>45</sup>. В пролонгированном исследовании после шести лет наблюдения случаи CIN и поражений наружных гениталий, ассоциированные с вакцинными типами, у вакцинированных женщин отсутствовали<sup>46</sup>.

В настоящее время многими международными профессиональными организациями рекомендуется «догоняющая» вакцинация против ВПЧ всех молодых женщин, которые ранее не были вакцинированы. Так, по заключению экспертов Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG-2020), вакци-

нация рекомендована женщинам до 26 лет даже при наличии позитивного ВПЧ-теста, хотя проведение тестирования на наличие ВПЧ до вакцинации нецелесообразно. Женщинам 27–45 лет, ранее не вакцинированным против ВПЧ, акушеры-гинекологи могут предложить вакцинацию с учетом рисков приобретения новой ВПЧ-инфекции и возможной пользы от вакцинации<sup>47</sup>.

Эксперты Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO) и Европейской федерации кольпоскопии (EFC) поддерживают программы вакцинации для детей и подростков, в том числе программы наверстывания для молодых людей, если это возможно, а также вакцинацию на индивидуальной основе. Лица, у которых в анамнезе имели место инфекция или пролеченные заболевания, связанные с ВПЧ, также могут получить пользу от вакцинации<sup>48</sup>.

<sup>41</sup> Olsson S.-E., Kjaer S.K., Sigurdsson K., et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum. Vaccin.* 2009; 5 (10): 696–704.

<sup>42</sup> Castle P.E., Schiffman M., Herrero R., et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J. Infect. Dis.* 2005; 191 (11): 1808–1816.

<sup>43</sup> Kjaer S., Høgdall E., Frederiksen K., et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res.* 2006; 66 (21): 10630–10636.

<sup>44</sup> Burger E.A., Kim J.J., Sy S., Castle P.E. Age of acquiring causal Human Papillomavirus (HPV) infections: leveraging simulation models to explore the natural history of HPV-induced cervical cancer. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 65 (6): 893–899.

<sup>45</sup> Castellsagué X., Muñoz N., Pitisuttithum P., et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br. J. Cancer.* 2011; 105 (1): 28–37.

<sup>46</sup> Luna J., Plata M., Gonzalez M., et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e83431.

<sup>47</sup> [www.acog.org/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2020/08/human-papillomavirus-vaccination.pdf](http://www.acog.org/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2020/08/human-papillomavirus-vaccination.pdf).

<sup>48</sup> Joura E.A., Kyrgiou M., Bosch F.X., et al. Human papillomavirus vaccination: the ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for Colposcopy. *Eur. J. Cancer.* 2019; 116: 21–26.

**Рецидивы предраковых заболеваний шейки матки.  
Возможности профилактики**

Согласно рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (2020), для лечения предраковых интраэпителиальных поражений шейки матки высокой степени (HSIL) предпочтительно выполнять электроэксизию или конизацию в зависимости от типа зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала с целью исключения злокачественного процесса. Хотя такой подход, по словам профессора Г.Н. Минкиной, в целом эффективен, риск инвазивного РШМ после лечения CIN2/3 остается выше, чем у женщин в общей популяции, поскольку уровень резидуальных и рецидивных поражений варьируется от 5 до 15%<sup>49-51</sup>.

Для раннего выявления рецидива после хирургического лечения HSIL рекомендован тщательный мониторинг: первый co-test (цитологическое исследование плюс ВПЧ-тест) проводят через три месяца после хирургического лечения и далее каждые шесть месяцев в течение двух лет, а затем ежегодно на протяжении 20 лет<sup>50</sup>. Наибольшее прогностическое значение в постлечебном мониторинге имеет ВПЧ-тест. Негативный ВПЧ-тест подтверждает очень низкий риск развития поражения в пределах будущих трех лет, а по-

зитивный ВПЧ-тест может рано обнаружить неудачу терапии, даже при наличии нормальной цитологии<sup>52</sup>.

Персистенция ВПЧ после лечения CIN2/3 означает либо наличие микрофокуса резидуального поражения, либо риск развития нового поражения. Для резидуальных и рецидивных предраковых поражений чувствительность ВПЧ-теста существенно превосходит чувствительность ПАП-теста при сопоставимой специфичности.

Профессор Г.Н. Минкина отметила, что вакцины против ВПЧ не обладают терапевтическим эффектом. Однако накопившиеся данные свидетельствуют о том, что адъювантная вакцинация против ВПЧ может помочь улучшить результаты хирургического лечения предраковых поражений шейки матки.

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований (FUTURE I/II) четырехвалентной вакцины против 6, 11, 16, 18-го типов ВПЧ продемонстрировал, что в группе предшествующей вакцинации четырехвалентной вакциной у женщин, перенесших хирургическое лечение цервикального поражения, частота новых случаев любой CIN1+ была на 48% ниже по сравнению с группой плацебо, а любой CIN2+ – на 65%,

независимо от причинного типа ВПЧ<sup>53</sup>.

В корейском исследовании вакцинация четырехвалентной вакциной женщин через неделю после проведенной им петлевой электрохирургической процедуры по поводу CIN2/3 снизила риск рецидива HSIL на 71%<sup>54</sup>. Многофакторный анализ показал, что отсутствие вакцинации после петлевой электроэксизии служит независимым фактором риска развития рецидивов CIN2/3. Особого внимания заслуживает испанское исследование, в котором в реальных условиях были определены преимущества вакцинации против ВПЧ у пациентов, подвергшихся конизации по поводу HSIL, и оценена степень приверженности вакцинации в связи с различными политическими финансированиями<sup>55</sup>. С января 2013 г. по июль 2018 г. конизацию шейки матки по поводу CIN2/3 перенесли 265 пациенток, 58% из них были вакцинированы, 42% от вакцины отказались.

Вплоть до июля 2017 г. вакцинация предлагалась на платной основе, после чего государство начало ее финансировать. Следует отметить, что имели место различия во времени введения вакцины, соблюдении схемы вакцинации и типе вводимой вакцины. В результате было показано, что вакцинация против ВПЧ была связана с 4,5-кратным снижением риска персистирующих/рецидивирующих HSIL после конизации. Установлено, что степень привер-

<sup>49</sup> Kocken M., Uijterwaal M.H., de Vries A.L., et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 2012; 125 (2): 500–507.

<sup>50</sup> Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и электропион шейки матки. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ), Общероссийская организация «Общероссийское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы (РОСОПС), 2020.

<sup>51</sup> Uijterwaal M.H., Kocken M., Berkhof J., et al. 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.* 2014; 18 (4): 338–343.

<sup>52</sup> Paraskevaidis E., Arbyn M., Sotiriadis A., et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2004; 30 (2): 205–211.

<sup>53</sup> Joura E.A., Garland S.M., Paavonen J., et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012; 344: e1401.

<sup>54</sup> Kang W.D., Choi H.S., Kim S.M., et al. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol. Oncol.* 2013; 130 (2): 264–268.

<sup>55</sup> Del Pino M., Martí C., Torras I., et al. HPV vaccination as adjuvant to conization in women with cervical intraepithelial neoplasia: a study under real-life conditions. *Vaccines (Basel).* 2020; 8 (2): 245.

женности вакцинации увеличилась после того, как вакцина стала финансироваться государством.

Систематический обзор и мета-анализ десяти исследований, посвященных ВПЧ-вакцинации после конизации шейки матки по поводу CIN2+, с участием 21 059 пациенток (3939 вакцинированных женщин против 17 150 из контрольной группы) показал, что риск рецидива CIN2+ при вакцинации против ВПЧ в пред- или послеоперационный периоды снижается на 59% независимо от типа ВПЧ<sup>56</sup>. При этом риск рецидива CIN2+, ассоциированных с ВПЧ 16-го и 18-го типов, уменьшается на 63%.

Для объяснения снижения риска рецидивов у вакцинированных в настоящее время существуют несколько гипотез:

- 1) первичная профилактика: для пациентов, ранее не подвергавшихся воздействию вакцинных типов, вакцинация может обеспечить защиту от новой ВПЧ-инфекции;
- 2) защита от реактивации и реинфекции: если иммунная система несостоятельна в обеспечении длительной защиты, вакцинация против ВПЧ способна компенсировать потерю иммунологической эффективности.

Иммунологические исследования показали, что персистирующая ВПЧ-инфекция сопряжена с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Иссечение первичного ВПЧ-поражения вызывает значительные изменения местного воспалительного ответа в шейке матки, снижая уровни провоспалительных цитокинов. Развивающаяся противовоспалительная микросреда препятствует персистенции ВПЧ, а антитела, индуцированные вакци-

Четырехвалентная вакцина Гардасил® эффективна в отношении предраковых цервикальных поражений. Гардасил® демонстрирует высокий уровень защиты от ВПЧ-инфекции и ряда заболеваний, ассоциированных с 6, 11, 16 и 18-м типами вирусами папилломы человека, и хороший профиль безопасности. Вакцина Гардасил® рекомендована лицам обоего пола в возрасте от 9 до 45 лет

ной против ВПЧ, введенной после хирургического лечения, могут предотвратить аутоинфекцию регенерирующего участка и реинфекцию ВПЧ, препятствуя внедрению вируса в неинфицированные базальные клетки и предупреждая развитие рецидива<sup>57-59</sup>.

Вакцинация после лечения CIN уже используется в клинической практике. Например, в Испании с 2016 г. вакцинация женщин до 45 лет, перенесших конизацию шейки матки по поводу CIN2/3,

включена в ряд региональных календарей.

В заключение профессор Г.Н. Минкина констатировала, что стратегия адъювантной вакцинации до или после лечения CIN остается индивидуальным выбором. И хотя уже получены перспективные данные, перед внедрением этой стратегии в национальные программы вакцинации необходимо провести хорошо спланированные рандомизированные клинические исследования.

## Заключение

Основой профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, прежде всего РШМ, является вакцинация против ВПЧ. Демонстрация эффективности и целесообразности программ плановой вакцинации против ВПЧ в ряде стран свидетельствует о достигнутых обнадеживающих успехах в решении проблемы РШМ. Имеются данные, подтверждающие эффективность вакцинации против ВПЧ с помощью четырехвалентной вакцины Гардасил® в отношении предраковых цервикальных поражений. Четырехвалентная

вакцина Гардасил® демонстрирует высокий уровень защиты от ВПЧ-инфекции и ряда заболеваний, ассоциированных с 6, 11, 16 и 18-м типами ВПЧ, при хорошем профиле безопасности. Вакцина Гардасил® рекомендована лицам обоего пола в возрасте от девяти до 45 лет.

Включение вакцинации против ВПЧ в Национальную программу иммунизации РФ позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от РШМ и ряда других ВПЧ-ассоциированных онкологических и неонкологических заболеваний. ❁

<sup>56</sup> Jentschke M., Kampers J., Becker J., et al. Prophylactic HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020; 38 (41): 6402–6409.

<sup>57</sup> Ghelardi A., Parazzini F., Martella F., et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecol. Oncol.* 2018; 151: 229–234.

<sup>58</sup> Saftlas A.F., Spracklen C.N., Ryckman K.K., et al. Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions. *J. Reprod. Immunol.* 2015; 109: 74–83.

<sup>59</sup> Scott M.E., Shvetsov Y.B., Thompson P.J., et al. Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study. *Int. J. Cancer*. 2013; 133 (5): 1187–1196.

## Высокий профиль безопасности и эффективности вакцины

**в отношении заболеваний\*, вызванных типами ВПЧ 6,11,16,18,** подтверждается данными, полученными в крупных многоцентровых международных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях

### НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ†

Вакцина рекомендована к применению лицам в возрасте\*:

Девочки  
и женщины:

от 9 до 45 лет

Мальчики  
и мужчины:

от 9 до 45 лет



Узнайте больше информации на сайте [MSDMED.RU](http://MSDMED.RU)\*\*

Минимальная ключевая информация по безопасности на основании инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293

Название препарата: Гардасил®

Группировочное название: вакцина против вируса папилломы человека квадрилигентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18), Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) quadrivalent recombinant vaccine.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к активным компонентам и вспомогательным веществам вакцины, при возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины Гардасил® введенной предыдущей дозой вакцины противопоказано; гемофилия, тромбоцитопения или любые нарушения свертываемости крови являются относительным противопоказанием к внутримышечному введению вакцины; если отмечается острое тяжелое лихорадочное заболевание, то введение вакцины следует отложить, вместе с тем, наличие легкой инфекции или небольшого подъема температуры тела не является противопоказанием к вакцинации.

**Особые указания:** подкожное и внутривенное введение вакцины не изучалось и поэтому не рекомендуется. Как и при введении любой вакцины, в лечебно-профилактическом кабинете всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Непосредственно после введения вакцины в течение 30 мин за пациентом осуществляется медицинское наблюдение с целью своевременного выявления поствакцинальных реакций и осложнений и оказания экстренной медицинской помощи. При проведении любой вакцинации может наблюдаться обморок, особенно у подростков и молодых женщин; у лиц с нарушенной реактивностью иммунной системы вследствие применения иммуносупрессивной терапии (системные кортикостероиды, цитотоксические препараты, антиметаболиты, алкилирующие препараты), генетического дефекта, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и других причин защитный эффект может быть снижен; вакцину следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение. Данных о применении вакцины во время беременности и о потенциальном воздействии вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных недостаточно, чтобы рекомендовать использование вакцины во время беременности. Вакцину Гардасил® можно вводить кормящим женщинам.

**Побочное действие:** наиболее частые нежелательные явления: пирексия, боль в конечностях; местные реакции: покраснение, боль, припухлость, зуд, гематома; нежелательные реакции, о которых сообщалось во время пострегистрационного применения вакцины, достоверно оценить частоту которых и связь с прививкой не представляется возможным: флегмона, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лимфаденопатия, головокружение, головная боль, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, обморок, иногда сопровождаемый тоническо-клоническими судорогами, тошнота, рвота, артралгия, миалгия, астения, усталость, озноб, дискомфорт, реакции гиперчувствительности, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, бронхоспазм и крапивницу.

**Показания к применению:** вакцина показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителлиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителлиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени), предраковых поражений анального канала (внутриэпителлиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

\*На территории РФ вакцина Гардасил® показана к применению лицам в возрасте от 9 лет для предупреждения: предраковых генитальных поражений (цервикальная внутриэпителлиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), внутриэпителлиальная неоплазия вульвы (VIN) 1/2/3 степени и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени), предраковых поражений анального канала (внутриэпителлиальная неоплазия анального канала (AIN) 1/2/3 степени), вызванных ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов; рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванных ВПЧ 16, 18 типов; аногенитальных кондилом (condyloma acuminata), вызванных ВПЧ 6, 11 типов.

ПРИМЕНЕНИЕ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: Нет данных по оценке безопасности и эффективности вакцины Гардасил® у взрослых лиц старше 45 лет.

\*\*ресурс предназначен для информационной поддержки врачей

ВПЧ – вирус папилломы человека

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гардасил®, регистрационный номер ЛС-002293.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению

# Вагинальный микробиом и преждевременные роды

В рамках научно-образовательного проекта «Экспертология» под руководством д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева» Ольги Анатольевны ПУСТОТИНОЙ состоялась лекция выдающегося ученого, международного эксперта в области инфекций в акушерстве и гинекологии, профессора Имперского колледжа Лондона Рональда ЛАМОНТА (Ronald LAMONT). Он подробно рассказал о роли вагинальных инфекций в развитии преждевременных родов, современных подходах к прогнозированию и профилактике преждевременных родов с учетом состояния микробиома влагалища, а также о выборе оптимальных методов антибактериального лечения беременных.

**П**роблема преждевременных родов актуальна практически во всех странах мира. Среди детей, родившихся на 22–26-й неделе беременности в Великобритании и Ирландии, 65% умирают в родильном зале или отделении реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. Половина выживших детей в возрасте 2,5 года имеют инвалидность, причем в 50% случаев – тяжелую. Это означает, что к возрасту 2,5 года только 12–13% преждевременно родившихся детей живы и полностью здоровы. Согласно статистическим данным, ежегодные расходы на преждевременные роды в США составляют 26 млрд долларов. В Великобритании стоимость повторных госпитализаций первые 5–10 лет жизни среди рожденных до 28-й недели беременности в 20 раз превышает такую среди детей, рожденных после 37-й недели беременности. При этом рассчитать ущерб от преждевременных родов для психологического здоровья и социальной жизни ребенка и его родителей не представляется возможным.



Профессор, д.м.н. О.А. Пустотина

Преждевременные роды – клинический синдром, который может быть обусловлен рядом этиологических факторов: нарушением плацентации, внутриутробной инфекцией, иммунологическими факторами, несостоятельностью шейки матки, маточными и материнскими факторами, травмами и хирургическими вмешательствами, аномалиями плода<sup>1</sup>.

Одной из ведущих причин преждевременных родов является вагинальная инфекция. Аномальная микробная колонизация половых путей свидетельствует о риске преж-



Профессор Р. Ламонт

девременных родов. Еще в 1980-х гг. было установлено, что добавление бактериальных продуктов к амниотическим клеткам *in vitro* приводит к значительному увеличению выработки простагландина E, являющегося триггером сократительной маточной активности<sup>2</sup>.

Кроме того, у женщин со спонтанными преждевременными родами между 26-й и 34-й неделями гестации по сравнению с женщинами, родившими в срок, вероятность наличия аномальной флоры влагалища, неонатальной инфекции, равно как и риска развития хорио-

<sup>1</sup> Lettieri L., Vintzileos A.M., Rodis J.F., et al. Does 'idiopathic' preterm labor resulting in preterm birth exist? Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168 (5): 1480–1485.

<sup>2</sup> Lamont R.F., Rose M., Elder M.G. Effect of bacterial products on prostaglandin E production by amnion cells. Lancet. 1985; 2 (8468): 1331–1333.



## Научно-образовательный проект «Экспертология»

амнионита, существенно выше. Поздний выкидыш и преждевременные роды напрямую связаны с бактериальным вагинозом на ранних сроках беременности. Так, преждевременные роды или поздние выкидыши у женщин с бактериальным вагинозом, диагностированным до 16 недель беременности, отмечаются чаще, чем у женщин с нормальной микрофлорой влагалища, – 16,7 и 3,4% соответственно<sup>3</sup>.

В 2012 г. эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) признали, что бактериальный вагиноз – серьезное заболевание, играющее важную роль в развитии преждевременных родов и требующее соответствующего лечения.

Логично было бы использовать антибиотики для предотвращения поздних выкидышей и преждевременных родов инфекционной этиологии. Однако в этой области исследований получены противоречивые результаты. Прежде всего они связаны с различными подходами к диагностике, оценке исходов, степени риска, предрасположенности/ответа организма на инфекцию, степени дисбиоза влагалища, гестационного возраста. В исследованиях применялись разные антибиотики, режимы дозирования и способы применения.

В большинстве исследований метронидазола не продемонстрировано значительных преимуществ, поэтому в США перестали использовать метронидазол, равно как и антибиотики в целом. В масштабном исследовании Национального института по проблемам детского здоровья и развития человека/Института перинато-

логии (NICHD/MFMU) для лечения бактериального вагиноза и профилактики преждевременных родов также использовали метронидазол. При этом ни одна женщина не получила терапию до 16-й недели беременности и 44% получали терапию после 20-й недели. Были получены отрицательные результаты в отношении эффективности метронидазола для снижения риска преждевременных родов<sup>4</sup>.

Систематические обзоры, мета-анализы по использованию антибиотиков для предотвращения преждевременных родов (Guise, Leitich, Riggs, Varma, McDonald, Swadpanich и др.) также демонстрируют противоречивые данные.

В обновленном обзоре McDonald 2007 г., проведенном P. Brocklehurst и соавт., «Использование антибиотиков для лечения бактериального вагиноза у беременных» в 2013 г. были рассмотрены 21 исследование, 57 различных анализов, но только 13 из них касались преждевременных родов<sup>5</sup>.

В силу недопонимания вопроса об использовании антибиотиков для предотвращения преждевременных родов эксперты единодушно отмечают, что прием каких-либо антибиотиков на любом сроке гестации не предотвращает поздних выкидышей и преждевременных родов. Так ли это на самом деле?

Дело в том, что ни в одном систематическом обзоре или мета-анализе одновременно не рассматривались такие вопросы, как оптимальный выбор препарата, пациента и времени приема препарата. Безусловно, объективный систематический обзор должен включать четко сформулированный вопрос, поиск всеобъемлющих данных, качественную оценку

результатов, объективный отбор, абстрагирование и синтез показателей, структурированный отчет. На сегодняшний день стали хорошо известны требования к эффективной антибиотикопрофилактике преждевременных родов. Прежде всего необходимо, чтобы антибактериальные препараты проявляли активность в отношении организмов, представляющих аномальную флору влагалища. При этом антибиотики должны использоваться на ранних сроках беременности до начала восходящего инфицирования шейки матки, плодных оболочек, околоплодных вод и в ряде случаев плода и до начала развития необратимых изменений, являющихся триггерами преждевременного созревания шейки матки, повреждения плодных оболочек и сократительной активности матки. Чем раньше происходят преждевременные роды, тем выше вероятность, что они связаны с аномальным триггером, таким как инфекция.

В ряде исследований оценивали риск неблагоприятных исходов беременности в зависимости от срока гестации при выявлении бактериального вагиноза. Необходимо отметить, что, чем раньше во время беременности происходит аномальная бактериальная колонизация половых путей, тем выше риск неблагоприятного исхода. На сроке до 20-й недели бактериальный вагиноз приводит к увеличению риска преждевременных родов в четыре раза, до 16-й недели – уже в семь раз. Таким образом, риск неблагоприятных исходов особенно высок при выявлении бактериального вагиноза в раннем гестационном возрасте. Полученные данные позволяют использовать связь между инфекцией и спонтанными преждевре-

<sup>3</sup> Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*. 1994; 308 (6924): 295–298.

<sup>4</sup> Carey J.C., Klebanoff M.A., Hauth J.C., et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 534–540.

<sup>5</sup> Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000262.

менными родами для выделения женщин в группу риска для назначения антибиотикопрофилактики<sup>6</sup>.

В проспективном когортном исследовании изучали эффективность интравагинального крема с клиндамицином в снижении частоты преждевременных родов у женщин с аномальной вагинальной микробной микрофлорой. В исследовании участвовали женщины с аномальной и нормальной вагинальной микрофлорой. Женщины с аномальными мазками, окрашенными по Граму (2–3-я степень), были рандомизированы на группы интравагинального крема клиндамицина и плацебо. На фоне лечения клиндамицином состав микрофлоры влагалища у женщин вернулся к нормальным значениям. Однако частота неблагоприятных исходов беременности у пациенток, имевших ранее аномальную вагинальную микрофлору, спонтанно вернувшуюся к норме при последующем наблюдении и поэтому не леченную, соответствовала таковой у женщин группы плацебо. Исследователи предположили, что повреждение патогенными видами бактерий произошло на ранних сроках беременности. Аномальная колонизация половых путей на раннем этапе беременности даже после проведения в более поздние сроки антибиотикотерапии приводит к долгосрочным неблагоприятным последствиям<sup>7</sup>.

Для предупреждения развития воспаления и необратимого повреждения тканей необходимо на раннем этапе гестации выявлять вагинальную инфекцию и назначать местную антибактериальную терапию. Антибиотики показаны женщинам с подтвер-

жденной аномальной бактериальной колонизацией половых путей. Ошибочность выводов, сделанных по итогам отдельных исследований/систематических обзоров/метаанализов по использованию антибиотиков, применяемых профилактически для предотвращения преждевременных родов, объясняется:

- неоптимальным выбором антибиотиков (в основном метронидазол);
- использованием антибиотиков на слишком поздних этапах беременности, когда повлиять на исход уже практически невозможно (между 23-й и 27-й неделями беременности);
- применением антибиотиков женщинами, у которых риск преждевременных родов не связан с бактериальным вагинозом (преждевременные роды в анамнезе, низкий индекс массы тела и т.д.).

И наоборот, применение антибиотиков, активных против возбудителей бактериального вагиноза, пациентками, у которых риск преждевременных родов связан с аномальной флорой, на раннем этапе беременности до начала необратимого воспалительного повреждения тканей способен снизить риск преждевременных родов. Эксперты Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендуют при бактериальном вагинозе применять метронидазол или клиндамицин. Какой из них эффективнее в профилактике преждевременных родов?

По данным систематического обзора и метаанализа пяти рандомизированных контролируемых исследований, клиндамицин, который вводили на ранних сроках беременности, ассоциировался

со значительным снижением риска преждевременных родов – на 40% и снижением риска позднего выкидыша на 80%.

Что касается вторичных исходов, у 20% недоношенных детей, матери которых получали антибиотики, имела место низкая масса тела при рождении. У детей, матери которых не получали лечения, риск низкой массы тела составил 80%. Более того, риск начала родов до 33 недель беременности в группе пациенток, получавших антибиотикотерапию, сократился на 86%. У женщин с тяжелой степенью бактериального вагиноза (индекс Ньюджента – 10) поздний выкидыш и преждевременные роды происходили значительно реже на фоне приема антибиотиков (по сравнению с группой плацебо – 5,4 и 35,7% соответственно). Итак, клиндамицин на ранних сроках беременности у женщин с аномальной вагинальной микрофлорой снижает риск спонтанных преждевременных родов и позднего выкидыша<sup>8</sup>.

Важно, что проведенный детальный обзор позволил ответить на поставленные вопросы и продемонстрировал подтвержденные данные об эффективности конкретного антибактериального препарата клиндамицина у выделенной группы пациенток с бактериальным вагинозом в определенном гестационном периоде (ранние сроки беременности) для предотвращения инфицирования и воспалительного повреждения тканей.

К настоящему времени собрано достаточно доказательств о преимуществе клиндамицина перед метронидазолом в лечении вагинальных инфекций. Клиндамицин относится к антибиоти-

<sup>6</sup> Lamont R.F. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. BJOG. 2003; 110 Suppl 20: 71–75.

<sup>7</sup> Rosenstein I.J., Morgan D.J., Lamont R.F. et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2000; 8 (3–4): 158–165.

<sup>8</sup> Lamont R.F., Nhan-Chang C.-L., Sobel J.D., et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 205 (3): 177–190.



кам широкого спектра действия и оказывает противовоспалительный эффект.

Внедрение молекулярных методов исследований позволило по-новому взглянуть на проблему бактериального вагиноза, поскольку стало возможным идентифицировать микроорганизмы, ранее плохо поддающиеся культивированию. Данные исследования микробиома влагалища расширили представления об определении, составе и коррекции вагинальной микрофлоры<sup>9</sup>. Только 20% микробиоты, специфичной для какого-либо участка организма, можно обнаружить с помощью микробиологического исследования. Благодаря использованию молекулярных методов исследования получена новая информация о составе микрофлоры влагалища. Выявлены ранее неизвестные организмы, в том числе бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом. Бактериальный вагиноз следует рассматривать как синдром переменного состава, имеющий несколько фенотипов и различные ответы на лечение антибиотиками. В ходе исследования также изучались недооцененные микроорганизмы вагинальной микрофлоры, такие как *Lactobacillus iners* и *Atopobium vaginae*. Это позволило получить новые данные о микробиоте здорового влагалища – зубиозе влагалища, а также об аномальном состоянии влагалища – дисбиозе влагалища.

Бактериологические исследования позволяют идентифицировать *Lactobacillus* только на уровне рода, например *Lactobacillus* spp. Невозможно определить вид лактобактерий, видоспецифические свойства (выработка бактериоцинов, молочной кислоты). В настоящее время выявлено 250 видов *Lactobacilli*. Используя молекуляр-

ные технологии, можно идентифицировать *Lactobacilli* на уровне видов. Стало известно, что в здоровом влагалище присутствует колонизация одним из четырех видов *Lactobacilli* – *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*.

Сегодня принято классифицировать микробное сообщество по Ravel в зависимости от типов (CST): при зубиозе выделяют типы I, II, III, V, дисбиозе – тип IV, который подразделяется на IV-A и IV-B. Определение типа состояния вагинальной микробиоты может помочь в производстве лучших пробиотиков с или без преждевременного приема антибиотиков для устранения бактериального вагиноза.

При дисбиозе влагалища типа IV-A преобладают бактерии не *Lactobacillus*, при IV-B – бактерии, которые обычно ассоциированы с бактериальным вагинозом. При этом скорее всего существует еще несколько аномальных типов микробного сообщества влагалища, что могло бы объяснить, почему клиндамицин эффективнее метронидазола.

В подтверждение сказанного профессор Р. Ламонт прокомментировал научную работу, посвященную оценке относительной численности микробных сообществ влагалища с помощью культурально-независимых молекулярных методов при преждевременном разрыве оболочек<sup>10</sup>.

У женщин с преждевременным разрывом оболочек в микробиоте шейки матки было выявлено четыре типа состояния бактериального сообщества: CST I (доминируют *L. crispatus*), CST III (доминируют *L. iners*), CST IV-A (доминируют нелактобактерии) и CST IV-B (доминируют *Gardnerella vaginalis* и *Sneathia sanguinegens*). Показано, что в нормальной микрофлоре влагалища преобладает один или

максимум два вида лактобактерий. В то же время у женщин с бактериальным вагинозом выявляется максимальное разнообразие аномальной микрофлоры, в том числе анаэробные бактерии.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что метронидазол неэффективен *in vitro* против некоторых ассоциированных с бактериальным вагинозом микроорганизмов. Однако его эффективность *in vivo* можно объяснить наличием метаболитов и влиянием на синергизм между бактериями.

Профессор Р. Ламонт остановился на проблеме бактериофагов. Фаги, которые избирательно паразитируют на бактериях, могут оставаться умеренными (лизогенными) или активироваться с помощью различных механизмов, размножаться и уничтожать своего бактериального хозяина. Они могут использоваться в терапевтических целях.

Существует гипотеза, что бактериофаговая инфекция зубиотических вагинальных бактериальных *Lactobacilli* может быть вовлечена в этиологию бактериального вагиноза и влиять на частоту его рецидивов. Соответственно необходимо лечение, которое сохранит здоровые *Lactobacilli* и уничтожит нездоровые *Lactobacilli*, инфицированные фагами. Метронидазол сохраняет, а клиндамицин уничтожает *Lactobacilli*. После применения последнего можно ожидать естественной повторной колонизации зубиотическими вагинальными бактериями *Lactobacilli* или ускорить колонизацию с помощью посева пробиотическими *Lactobacilli*. Считается, что это способно благотворно влиять на неблагоприятные акушерские и гинекологические исходы, связанные с бактериальным вагинозом.

<sup>9</sup> Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A., et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG. 2011; 118 (5): 533–549.

<sup>10</sup> Kacerovsky M., Vrbacky F., Kutova R., et al. Cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. PLoS One. 2015; 10 (5): e0126884.

Другим важным вопросом, касающимся профилактики преждевременных родов, является использование программ повторного скрининга и лечения бактериального вагиноза у беременных. В 2012 г. было опубликовано сравнительное рандомизированное контролируемое исследование вагинального крема клиндамицина и плацебо. После трехдневного курса лечения клиндамицином 88% женщин вылечились или их состояние улучшилось. После повторного скрининга через 3–6 недель женщины с персистирующим или рецидивирующим бактериальным вагинозом получали клиндамицин в течение семи дней. На фоне лечения у половины пациенток отмечалось выздоровление. Результаты исследования продемонстрировали преимущества повторного скрининга и лечения бактериального вагиноза в случае рецидива у беременных<sup>11</sup>.

Несмотря на актуальность проблемы преждевременных родов в мире, наблюдается недостаток данных современных молекулярных исследований в этой области. В 2019 г. был опубликован систематический обзор, направленный на выявление, критическую оценку и обобщение результатов исследований взаимосвязи между составом микробиоты влагалища и преждевременными родами. Полученные данные позволили сделать вывод о нехватке молекулярных исследований, которые анализируют взаимосвязь между микробиотой влагалища и преждевременными родами. Исследования предоставляют противоречивые доказательства, а качество клинической информации в исследованиях низкое. Исследования с использованием

новых технологий ассоциируются с лучшим пониманием роли *L. iners* в эубиозе и дисбиозе влагалища. Для повышения качества будущих исследований авторы предоставили базу данных основных и желательных элементов качества<sup>12</sup>.

Кроме того, накопленные в последние годы данные подтверждают важность генетических аспектов преждевременных родов. По данным исследований, у носителей аллеля TNF-2 риск спонтанных преждевременных родов существенно выше. Ассоциация между TNF-2 и преждевременными родами была модифицирована наличием бактериального вагиноза. У лиц с «восприимчивым» генотипом и бактериальным вагинозом был повышен риск преждевременных родов. Доказано, что взаимодействие между генетической восприимчивостью (носительство гена TNF-2) и факторами окружающей среды (бактериальным вагинозом) связано с повышенным риском спонтанных преждевременных родов<sup>13</sup>.

Современный взгляд на проблему преждевременных родов подразумевает выделение их фенотипических особенностей. Как показывает клиническая практика, преждевременные роды гетерогенны. Так, встречаются спонтанные преждевременные роды на 36-й неделе беременности, родоразрешение на 32-й неделе из-за преэклампсии, преждевременные роды и послеродовое кровотечение на 28-й неделе при многоплодной беременности, повторный спонтанный разрыв плодного пузыря у темнокожих женщин на 24-й неделе беременности.

Многообразие характеристик преждевременных родов свиде-

тельствует о наличии разных фенотипов этого состояния, которые необходимо учитывать при ведении пациенток. Выделяют следующие фенотипы преждевременных родов:

- ✓ ятрогенные;
- ✓ физиологические (поздние после 36-й недели беременности);
- ✓ мертвым плодом;
- ✓ вследствие преждевременного разрыва плодного пузыря;
- ✓ спонтанные (с кровотечением, без кровотечения);
- ✓ повторные.

В фенотипических исходах преждевременных родов важную роль играют субтипы вагинального микробиома, окружающей среды и реакции хозяина.

Подводя итог, профессор Р. Ламонт подчеркнул, что у пациенток группы риска инфекционно-обусловленных преждевременных родов назначение соответствующих антибиотиков на ранних сроках беременности может значительно снизить риск позднего выкидыша и преждевременных родов. Необходимы более качественные исследования связи между микробиомом влагалища и преждевременными родами. Панели молекулярной диагностики должны быть усовершенствованы с учетом количественной оценки микроорганизмов. Новая информация, полученная в ходе исследований с применением молекулярных методов, сможет объяснить, почему одни антибиотики эффективнее других (например, клиндамицин и метронидазол). В будущих исследованиях необходимо учитывать взаимосвязь между различными фенотипами преждевременных родов, подтипами микробиома влагалища, фенотипами среды и реакцией хозяина. ❁

<sup>11</sup> Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Bassett P. Rescreening for abnormal vaginal flora in pregnancy and re-treating with clindamycin vaginal cream significantly increases cure and improvement rates. Int. J. STD AIDS. 2012; 23 (8): 565–569.

<sup>12</sup> Peelen M.J., Luef B.M., Lamont R.F., et al. The influence of the vaginal microbiota on preterm birth: a systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research. Placenta. 2019; 79: 30–39.

<sup>13</sup> Maccones G.A., Parry S., Elkousy M., et al. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004; 190 (6): 1504–1508.

# 28–30 сентября 2022



## XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

МВЦ «Крокус Экспо»,  
3 павильон, 4 этаж, 20 зал

### В рамках форума:

Конгресс

«Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРИН-2022)

XII Научно-практическая конференция

«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

Национальный научно-образовательный эхографический конгресс

«Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»

XXIV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии

**Охрана здоровья матери и ребенка – 2022**



### Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушерок России



### Руководитель форума «Мать и Дитя»



Сухих Г.Т.,  
академик РАН, профессор, д.м.н.,  
директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России

Подробнее на сайтах [mother-child.ru](http://mother-child.ru) и [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо» | +7 (495) 721-88-66 | [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru) |



## Марафон интимного здоровья

На симпозиуме, организованном в рамках VIII Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» 10 февраля 2022 г., ведущие российские эксперты в области женского здоровья рассмотрели основные вопросы диагностики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей, а также применение комбинированных препаратов, эффективных в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов.



К.м.н.  
И.Г. Шестакова

Как отметила врач акушер-гинеколог, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов (ФНМО МИ РУДН) Ирина Геннадьевна ШЕСТАКОВА, в современных клинических рекомендациях подчеркивается чрезвычайная важность дифференциальной диагностики у женщин с жалобами на вульвовагинальный дискомфорт, в том числе с вагинальными выделениями. Она напомнила, что у женщин репродуктивного возраста в норме объем физиологических выделений (физиологическая лейкоррея) за сутки составляет 1–4 мл белой или прозрачной жидкости. В состав выделений входят эпителиальные клетки, цервикальная слизь, нормальная вагинальная микрофлора, вагинальный трансудат. На характер и количество выделений влияют день менструального цикла, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) и лекарственных препаратов, диета, сексуальная активность, стресс. В ряде

### Вульвовагинальный дискомфорт: обследование и выбор терапии

случаев выделения имеют желтый цвет, неприятный запах, сопровождаются незначительными симптомами. Однако при нормальных выделениях зуд, раздражение, дизурия, эритема отсутствуют<sup>1</sup>.

Следует отметить, что даже у здоровых женщин неправильная интимная гигиена способна вызывать вульвовагинальный дискомфорт. Механические, химические и аллергенные раздражители могут спровоцировать развитие вульвовагинальных симптомов (жжение, зуд). Но нередко такие симптомы ошибочно связывают с инфекцией.

В большинстве случаев вульвовагинальный дискомфорт и вагинальные выделения обусловлены бактериальным вагинозом, кандидозом, смешанным вагинитом, трихомониазом, реже – вагинальной атрофией, атрофическим вагинитом, цервицитом, наличием инородного тела, аллергией на мыло/гель, семенную жидкость, системными заболеваниями (диабет, склеродермия).

Обследование женщин с вагинальными выделениями и вульвовагинальным дискомфортом начинается с исключения наиболее частых причин. Проводят микроскопию мазков, исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), микробиологические посева. Общий мазок позволяет идентифицировать только десять морфотипов. Многие виды этиологически значимых облигатных

и условно-патогенных возбудителей выявить невозможно. Необходимо также проводить ПЦР-тесты на инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), в частности *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*.

Посев из влагалища дает количественную характеристику, идентифицирует микроорганизм до вида и определяет чувствительность выделенного штамма к лекарственным препаратам. Вместе с тем выявить условно-патогенные анаэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы данным методом крайне сложно. Поэтому дополнительным эффективным методом диагностики являются современные исследования ДНК клинически значимых возбудителей.

При выборе терапии необходимо учитывать низкую приверженность лечению амбулаторных пациенток с вульвовагинальным дискомфортом. На сегодняшний день только половина пациенток принимают лекарственные средства согласно назначениям врача. Женщины редко уведомляют врача о прекращении приема препарата либо отклонении от предписанной им схемы. Обычно досрочное прекращение лечения вызвано купированием симптомов.

В клинической практике для лечения вагинальных инфекций, вызванных возбудителями рода *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* (вагинальный

<sup>1</sup> Anderson M.R., Klink K., Cohn A. Evaluation of vaginal complaints. JAMA. 2004; 291 (11): 1368–1379.

## Сателлитный симпозиум компании «Ацино»

кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, а также микстинфекции), доказала эффективность комбинация тиоконазола/тинидазола (Гайномакс).

Согласно клиническим рекомендациям Международной гильдии специалистов по ИППП (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2018 г. по лечению вагинальных выделений, схемы лечения вагинального кандидоза включают пероральные препараты: флуконазол (150 мг в виде разовой дозы), итраконазол (200 мг два раза в день в течение дня). К интравагинальным препаратам относят клотримазол, миконазол, эконазол. На фоне применения пероральных или интравагинальных азолов симптомы купируются, культуральные исследования у 80–90% пациенток показывают отрицательный результат. Во время беременности используются только топические препараты. По мнению экспертов, стандартные однократные дозы азолов так же эффективны, как и длительные курсы<sup>2</sup>.

Результаты клинических исследований подтвердили эффективность азолов при вульвовагинальном кандидозе. Показано, что тиоконазол действует фунгицидно и бактерицидно. При этом тиоконазол в отношении штаммов *C. albicans* и *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* *in vitro* примерно в четыре раза эффективнее миконазола. Кроме того, в концентрациях, в четыре раза превышающих минимальную ингибирующую концентрацию, тиоконазол оказывает

быстрый (в течение одного часа) фунгицидный эффект<sup>3</sup>.

Смешанный и аэробный вагиниты относятся к группе заболеваний, сопровождающихся воспалительными процессами в слизистой оболочке влагалища, вызванными патогенной микрофлорой. Частыми причинами аэробного вагинита являются стрептококковая и энтерококковая инфекции. Аэробный вагинит нередко сопровождается грибковой инфекцией. Пациенткам с такими заболеваниями обычно назначают комбинированные препараты. Препаратом выбора считается Гайномакс, в состав которого входят тиоконазол и тинидазол. Тиоконазол сочетает в себе противогрибковое действие в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и антибактериальное действие, в том числе в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. Тинидазол, характеризующийся выраженным бактерицидным эффектом, активен против анаэробных микроорганизмов<sup>4</sup>.

К невоспалительным заболеваниям влагалища относят бактериальный вагиноз. При микроскопии выявляются сниженное количество защитных лактобактерий, анаэробная флора, а главное – ключевые клетки. При бактериальном вагинозе применяют метронидазол 400–500 мг перорально два раза в день в течение 5–7 дней или метронидазол в виде интравагинального геля либо клиндамицин в виде интравагинального крема. Альтернативный метод лечения предполагает применение тинидазола 2 г перорально в однократной

дозе или 1 г перорально в течение пяти дней или клиндамицина, деквалиния хлорида.

Микрофлора при бактериальном вагинозе имеет свои особенности: *Atopobium vaginae* и *G. vaginalis* выявляют у 8–25% женщин с нормальной вагинальной флорой и 50–96% – с бактериальным вагинозом. При этом один из видов лактобактерий *L. crispatus* способен легко вытеснить *A. vaginae*<sup>5</sup>.

С учетом многолетнего клинического опыта отечественных и зарубежных исследователей в РФ за основу принят двухэтапный способ лечения бактериального вагиноза, включающий элиминацию избытка облигатных анаэробов и восстановление и поддержание достаточного количества лактобактерий за счет использования пробиотиков<sup>5</sup>.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 37% женщин с бессимптомным вагинозом при пероральном использовании пробиотиков *L. rhamnosus* и *L. fermentum* отмечалось восстановление микрофлоры до нормальных значений по сравнению с плацебо<sup>6</sup>.

В другом рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании на фоне приема пробиотиков *L. rhamnosus* и *L. reuteri* у 61,5% пациенток с вагинальной инфекцией через шесть недель терапии достоверно восстановилась вагинальная микрофлора по сравнению с пациентками группы плацебо. Через 12 недель терапии нормоценоз сохранялся у 51% женщин в группе пробиотиков и только у 20,8% в группе плацебо<sup>7</sup>.

<sup>2</sup> Sherrard J., Wilson J., Donders G., et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018; 29 (13): 1258–1272.

<sup>3</sup> Marriott M.S., Brammer K.W., Faccini J., et al. Tioconazole, a new broad-spectrum antifungal agent: preclinical studies related to vaginal candidiasis. Gynakol. Rundsch. 1983; 23 (Suppl 1): 1–11.

<sup>4</sup> Инструкция к медицинскому применению препарата Гайномакс – ЛП 000007 26.11.2015.

<sup>5</sup> Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2013–2019 гг.

<sup>6</sup> Reid G., Charbonneau D., Erb J., et al. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and L. fermentum RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2003; 35 (2): 131–134.

<sup>7</sup> Vujic G., Knez A.J., Stefanovic V.D., Vrbancovic V.K. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 168 (1): 75–79.

На российском фармацевтическом рынке представлен мультипробиотик для восстановления нормальной микрофлоры кишечника и влагалища – Лактобаланс. Он содержит девять штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобактерий, идентичных микрофлоре человека, обладающих высокой жизнеспособностью, устойчивых к воздействию желудочного сока, пищеварительных ферментов и желчных кислот. Данные штаммы характеризуются высокой способностью к адгезии

и колонизации на слизистой оболочке кишечника и влагалища, что создает оптимальные условия для роста нормальной микрофлоры. В заключение И.Г. Шестакова отметила, что симптомы вульвовагинального дискомфорта и выделения крайне неспецифичны, поэтому подход к ведению пациенток прежде всего должен включать дифференциальную диагностику. В первую очередь следует исключить вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, сме-

шанные вагиниты и ИППП. Редкие причины объясняют отсутствие эффекта от лечения. Определение pH влагалища – единственный наиболее важный первоначальный тест, на основании которого можно предположить диагноз. Микробиологический посев целесообразен при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе. Микроскопия мазка, тесты на ИППП и ПЦР в режиме реального времени позволяют подтвердить диагноз и выбрать оптимальную схему лечения.



Профессор, д.м.н.  
А.В. Соловьева

По словам д.м.н., заведующей учебной частью, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН Алины Викторовны СОЛОВЬЕВОЙ, в последние годы во всем мире отмечается рост нарушений биоценоза влагалища. Биоценоз влагалища – динамичная система, изменяющаяся под влиянием определенных факторов. Это, в частности, инфекции, возраст, беременность, курение. Кроме того, микробиота влагалища изменяется в разные возрастные периоды. Так, в детском возрасте отмечаются сниженный уровень эстрогенов и гликогена, «тонкий» влагалищный эпителий, сниженное содержание лактобактерий и высокий уровень pH. Репродуктивный возраст характеризуется высоким содержанием

### Нарушения вагинального микробиома женщины. Комплексный подход к диагностике и терапии

эстрогенов и гликогена, «толстым» влагалищным эпителием, повышенным уровнем лактобактерий и сниженным pH влагалища. У женщин в постменопаузе снижается уровень эстрогенов и гликогена, лактобактерий, остаются «тонкий» травматичный эпителий и высокий уровень pH влагалища. Период менопаузы характеризуется частыми рецидивами нарушений биоценоза влагалища, обусловленными гипоэстрогемией<sup>8</sup>.

Не следует забывать, что микробиота влагалища тесно взаимодействует с флорой мочевыводящих путей и кишечника. Поэтому любые нарушения биоценоза кишечника, мочевыводящих путей могут влиять на состояние микробиоты влагалища<sup>9</sup>.

Вагинальная микрофлора здоровых беременных отличается от таковой небеременных и обеспечивает естественную защиту от инфекции и воспаления. На фоне беременности во влагалище увеличивается количество *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, уменьшается присутст-

вие 22 других флотипов бактерий. Возрастает объем выделений из влагалища, что способствует его естественному очищению от патогенной флоры<sup>10</sup>.

При бактериальном вагинозе основными возбудителями являются *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Megasphaera* spp. и другие облигатные анаэробы. При бактериальном вагинозе в мазке выявляются умеренное количество провоспалительных цитокинов, ключевые клетки (эпителиоциты). Количество лейкоцитов достигает 10–15 в поле зрения. Отсутствуют лактобактерии, или их количество незначительно. Изменяются показатели pH (> 4,5). Клинически бактериальный вагиноз проявляется серо-белыми скудными липкими выделениями, часто с запахом гнилой рыбы, иногда сопровождается зудом и жжением<sup>11</sup>.

Второе место после бактериального вагиноза по частоте среди вульвовагинальных инфекций занимает вульвовагинальный кандидоз. По данным исследований, за последние десять лет

<sup>8</sup> Huang B., Fettweis J.M., Brooks J.P., et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. Clin. Lab. Med. 2014; 34 (4): 747–761.

<sup>9</sup> Leyva-Gómez G., Del Prado-Audelo M.L., Ortega-Peña S., et al. Modifications in vaginal microbiota and their influence on drug release: challenges and opportunities. Pharmaceutics. 2019; 11 (5): 217.

<sup>10</sup> Romero R., Hassan S.S., Gajer P., et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome. 2014; 2 (1): 4.

<sup>11</sup> Donders G.G. Definition and classification of abnormal vaginal flora. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007; 21 (3): 355–373.

Сателлитный симпозиум компании «Ацино»

распространенность вульвовагинального кандидоза, равно как и кандидоза других локализаций, увеличилась в два раза. Как правило, вульвовагинальный кандидоз – заболевание женщин репродуктивного возраста. Установлено, что у 75% женщин хотя бы однократно в течение жизни имел место вульвовагинальный кандидоз, у 40–50% – эпизоды рецидивов, у 5–8% – хроническое течение заболевания<sup>12</sup>.

Причины увеличения заболеваемости вульвовагинальным кандидозом самые разнообразные: широкое применение антибиотиков в медицине и животноводстве, распространенность метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета среди женщин, использование гормональных контрацептивов, нарушение менструального цикла, беременность.

Частое проявление вульвовагинального кандидоза у беременных и женщин, принимающих КОК, можно объяснить тем, что эстрогены вызывают активный рост клеток эпителия. Как следствие, увеличение содержания гликогена, который служит источником питания для грибов рода *Candida*. Кроме того, лактобактерии расщепляют гликоген до молочной кислоты, что также является питательным субстратом для *Candida*. Как известно, у беременных высокий уровень эстрогенов. По данным зарубежных авторов, в первом и втором триместрах вульвова-

гинальный кандидоз встречается у 20% беременных, в третьем – у 30%<sup>13</sup>.

Проблема вульвовагинального кандидоза во время беременности приобретает особое значение в связи с риском развития серьезных осложнений течения беременности. При этом лекарственные средства должны быть не только эффективными, но и безопасными для плода и матери. На сегодняшний день топические азолы признаны первой линией лечения вульвовагинального кандидоза во время беременности.

В клинической практике как у беременных, так и небеременных часто встречаются смешанные инфекции, в частности бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз.

Согласно международным рекомендациям (IUSTI, CDC) и рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов (2019), стандартом лечения бактериального вагиноза считается применение метронидазола (уровень доказательности 1А) в дозе 400–500 мг *per os* два раза в день в течение 5–7 дней или в виде интравагинального геля (0,75%) один раз в день в течение пяти дней<sup>14</sup>. В силу высокой распространенности сочетанной бактериальной и грибковой инфекции на первом этапе лечения бактериального вагиноза целесообразно использовать топические комбинированные препараты. Высокую эффективность у пациентов с бактериальным вагино-

зом демонстрирует комплексный препарат, содержащий 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола (семидневный курс)<sup>14</sup>.

Высокая частота рецидивов бактериального вагиноза является основанием для поиска новых, более эффективных схем лечения. Как показали результаты исследования, ежедневное лечение комбинацией 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола (Нео-Пенотран Форте) интравагинально снижает частоту рецидивов бактериального вагиноза в течение 12 месяцев по сравнению с плацебо<sup>15</sup>.

Нерациональная антибактериальная терапия приводит к образованию биопленок, содержащих патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, резистентные к ряду антибиотиков. Исследования последних лет подтверждают способность метронидазола разрушать пленки за счет образования в них отверстий<sup>16</sup>.

В состав препарата Нео-Пенотран Форте Л входит лидокаин, который при локальном применении начинает оказывать анестезирующий эффект в течение 1–5 минут. При вульвовагинитах, сопровождающихся зудом и дискомфортом, Нео-Пенотран Форте Л купирует боль, зуд, снимает отечность в первые минуты после введения<sup>17</sup>.

Таким образом, азолы облегчают симптомы, способствуют эрадикации возбудителей у большинства пациенток по завершении лечения.

<sup>12</sup> Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Т.Г. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-медиа, 2016.

<sup>13</sup> Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Crit. Rev. Microbiol. 2016; 42 (6): 905–927.

<sup>14</sup> Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд. М., 2019.

<sup>15</sup> McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J., et al. Randomized Trial of periodic presumptive treatment with high-dose intravaginal metronidazole and miconazole to prevent vaginal infections in HIV-negative women. J. Infect. Dis. 2015; 211 (12): 1875–1882.

<sup>16</sup> McMillan A., Dell M., Zellar M.Z., et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2011; 86 (1): 58–64.

<sup>17</sup> Weinberg L., Peake B., Tan C., Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. World J. Anesthesiol. 2015; 4 (2): 17–29.

Профессор, д.м.н.  
М.Б. Хамошина



По словам д.м.н., профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН Марины Борисовны ХАМОШИНОЙ, среди проблем, касающихся интимного здоровья, особое место занимают вопросы сексуальной дисфункции у женщин. Сексуальная функция – важная составляющая качества жизни современной женщины. К нарушениям сексуальной функции приводят сексологические проблемы, менопауза, ятрогения, вредные привычки, беременность и роды, коморбидность.

К женской сексуальной дисфункции относят расстройства сексуального влечения, сексуального возбуждения, оргазма и болевые сексуальные расстройства (вагинизм, диспареуния). Ведение пациенток с сексуальными расстройствами осуществляется сексологом совместно с гинекологом, эндокринологом, неврологом, терапевтом, психиатром (в зависимости от основного заболевания). Сексуальная дисфункция может проявиться как у молодых, так и у сексуально активных женщин в постменопаузе. Прежде всего причиной снижения сексуального влечения может быть вагинальная атрофия, в частности в периоде менопаузы, во время лактации, на фоне онкологических и эндокринных заболеваний, метаболического синдрома.

Важную роль в коррекции вагинальной атрофии и соответствен-

### Сексуальная дисфункция и вульвовагинальная атрофия. Как и чем помочь женщине?

но улучшении сексуальной функции играют эстрогены, оспемифен, тестостерон, тиболон. Согласно рекомендациям Северо-Американского общества по менопаузе (NAMS), системная менопаузальная гормонотерапия (МГТ) и локальная терапия низкими дозами эстрогенов обеспечивают эффективное лечение вульвовагинальной атрофии и положительно влияют на сексуальную функцию. При необходимости применения системной МГТ и снижении либидо предпочтение следует отдавать трансдермальному пути введения эстрогенов<sup>18</sup>.

Что касается использования препаратов тестостерона при сексуальных расстройствах, эксперты Международного общества по изучению сексуального здоровья женщин напоминают, что терапия тестостероном не одобрена для использования у женщин большинством регулирующих органов, поэтому вопросы ее назначения и подбора дозы решает врач<sup>19</sup>.

Одним из заболеваний, приводящих к сексуальной дисфункции у женщин, является недостаточность генитальной реакции – неспособность достичь или поддерживать до завершения сексуальной активности адекватной lubricации как генитальной реакции сексуального возбуждения. У женщин возникает проблема сухости во влагалище при половом контакте. Это заболевание ассоциируется с диспареунией, гипоэстрогенными состояниями, менопаузой, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, вагинальными инфекциями. Кроме того, расстройство связывают с влиянием острого и хронического стресса, депрессией и партнерским фактором.

Сухость во влагалище далеко не всегда является симптомом генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). Она наблюдается у 3% женщин в репродуктивном возрасте. Сухость во влагалище может иметь место у здоровых женщин при стрессовых состояниях, во время лактации, после операций на матке и придатках, на фоне приема КОК и других лекарственных средств, а также на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета. У женщин в возрасте старше 45 лет в менопаузе сухость, диспареуния, жжение и зуд во влагалище считаются следствием вульвовагинальной атрофии как компонента ГУМС, ассоциированного со снижением уровня эстрогенов и других половых стероидов.

Как известно, с возрастом, уже в начале периода менопаузального перехода, происходит старт старения всех структур, охватывающих понятие ГУМС. Ускорение старения характеризуется состоянием хронического, вялотекущего воспаления. Этот процесс обычно называют хроническим слабовыраженным системным воспалением (инфламейджинг). Отсутствие пролиферативной поддержки стероидов, прежде всего эстрогенов, приводит к развитию атрофических изменений слизистой оболочки влагалища. Когда дефицит эстрогенов становится хроническим, появляются такие симптомы, как постоянное ощущение сухости во влагалище, зуд или дизурия, значительно снижающие качество жизни женщин. Поэтому окно терапевтических возможностей МГТ – менопаузальный переход и ранняя постменопауза.

Одним из факторов риска развития вульвовагинальной атрофии

<sup>18</sup> The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017; 24 (7): 728–753.

<sup>19</sup> Parish S.J., Simon J.A., Davis S.R., et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the use of systemic testosterone for hypoactive sexual desire disorder in women. J. Sex. Med. 2021; 18 (5): 849–867.



## Сателлитный симпозиум компании «Ацино»

являются редкие половые контакты. Между наличием половой жизни при длительности менопаузы свыше десяти лет и состоянием эпителия влагалища прослеживается положительная связь. Эксперты рекомендуют сохранять определенную периодичность половых контактов, чтобы предотвратить прогрессирование вульвовагинальной атрофии и развития диспареунии, связанной с сухостью влагалища.

Поддержка здоровья женщин в менопаузе включает различные аспекты, в том числе модификацию образа жизни (соблюдение здоровой диеты, регулярные физические упражнения, социальное общение и интеллектуальная активность), медикаментозную терапию (системная МГТ, локальные эстрогены, фитоэстрогены)<sup>20</sup>.

Таким образом, в целях диагностики климактерических симптомов рекомендуется обращать внимание на наличие у пациентки таких жалоб и признаков, как урогенитальные и сексуальные – зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия. Лечение следует начинать как можно раньше, пока не произошли необратимые атрофические изменения. Принципы лечения у женщин с вульвовагинальной атрофией основаны на восстановлении физиологии урогенитального тракта и облегчении симптомов.

Профессиональные сообщества подчеркивают значимость обучения женщин в пери- и постменопаузе. Пациенток важно не только обследовать на наличие симптомов, но и информировать, на какие симптомы надо обращать внимание, чтобы вовремя сообщить о них врачу<sup>21</sup>.

В систематическом обзоре 2021 г. проанализированы доказательства эффективности образовательных программ сексуального консультирования для лечения сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе. Показано, что образовательные программы сексуального консультирования женщин среднего возраста положительно влияют на общий балл шкалы для оценки сексуальной функции. Образовательные программы следует рассматривать как первую линию коррекции женской сексуальной дисфункции<sup>22</sup>.

Профессор М.Б. Хамошина подчеркнула, что на основании клинического протокола Минздрава России и позиции международных сообществ сегодня МГТ остается главным инструментом предупреждения заболеваний и поддержания качества жизни у женщин в пери- и постменопаузе. Многочисленные данные клинических исследований и реальной практики свидетельствуют о положительных эффектах МГТ в отношении купирования климактерических симптомов, в том числе урогенитальной атрофии, диспареунии, повышения сексуальности, улучшении качества жизни женщин. Индивидуальный подход к каждой пациентке является приоритетным при выборе тактики лечения климактерических расстройств. Рекомендуется назначение МГТ женщинам в перименопаузе и постменопаузе для купирования симптомов ГУМС и сексуальной дисфункции<sup>23</sup>.

По мнению экспертов NAMS, методы лечения женщин с вульвовагинальной атрофией первой линии включают негормональные смазки наряду с регулярной половой жизнью, при необходи-

мости – регулярное использование вагинальных увлажняющих кремов длительного действия. При умеренной/тяжелой атрофии терапия эстрогенами в низкой дозе перорально или вагинально остается терапевтическим стандартом.

Сексуальная дисфункция может сочетаться с недержанием мочи. Для уменьшения выраженности недержания мочи пациенткам постменопаузального возраста необходимо назначать вагинальную терапию эстриолом в виде лекарственных форм для местного применения при наличии симптомов вульвовагинальной атрофии. Кроме того, всем пациенткам с пролапсом тазовых органов и вульвовагинальной атрофией рекомендованы локальные формы эстрогенов для улучшения трофики и кровообращения, повышения репаративно-регенеративных свойств слизистой оболочки влагалища.

Итак, современные клинические рекомендации по ведению пациенток в менопаузе предусматривают комплексный подход к ликвидации симптомов сексуальной дисфункции. Целесообразно использовать негормональные лубриканты, вести регулярную половую жизнь, а также применять увлажнители пролонгированного действия для купирования симптомов ГУМС.

Профессор М.Б. Хамошина представила случай из реальной клинической практики.

Пациентка 63 лет обратилась за медицинской помощью по поводу сильного зуда и жжения, слизистогнойных выделений из влагалища. Ранее отмечались сухость слизистой оболочки влагалища,

<sup>20</sup> Baber R.J., Panay N., Fenton A., et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109–150.

<sup>21</sup> The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020; 27 (9): 976–992.

<sup>22</sup> Silva I.M.S., Pinto M.P., Gonçalves D. Educational programs and sexual counselling for postmenopausal sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *J. Sex. Med.* 2022; 19 (1): 54–63.

<sup>23</sup> Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщин». М., 2021.

частые обострения цистита. Пациентке беспокоили утомляемость, снижение памяти, концентрации внимания, бессонница. Пациентка фактически не живет половой жизнью, симптомы появились после попытки сексуального контакта с супругом после периода длительного воздержания. Менопауза наступила в 51 год, беспокоили нечастые приливы, периодически принимала Эстровэл, Климадинон с эффектом. При специальном гинекологическом обследовании у пациентки выявлены симптомы воспаления слизистой оболочки влагалища на фоне вульвовагинальной атрофии, эктоцервикс гиперемирован, во влагалище скудные слизисто-гнойные бели. По данным ультразвукового исследования, область придатков и органов малого таза без особенностей. Вагинит подтвержден микроскопически.

Пациентке установлен диагноз: постменопаузальный атрофический вагинит, острый вагинит, диспареуния.

При выраженной вульвовагинальной атрофии назначают препараты, обладающие широким антимикробным, антимикотическим и противовоспалительным спектром действия. Препарат Нео-Пенотран Л представляет собой комбинацию миконазола с противогрибковым эффектом, метронидазола с антибактериальным и антитрихомонадным действием, а также лидокаина, обеспечивающего местный анестезирующий эффект. Применение пациенткой интравагинально препарата Нео-Пенотран Л в форме суппозитория способствовало быстрому купированию симптомов вульвовагинальной атрофии, включая зуд и жжение во влагалище. Кроме того, после купирования симптомов острого вагинита пациентке рекомендовали интравагинальное использование эстриола 0,5 мг (Эстрокад) и лубриканта (Монтавит гель). В состав препарата Эстрокад в форме суппозитори-

ев входят эстриол и витепсол. Витепсол увлажняет слизистую оболочку влагалища, способствует восстановлению структуры слизистой оболочки влагалища и мочевого пузыря, повышает тонус гладкой мускулатуры влагалища, уретры, мышц тазового дна.

Лечение ГУМС, диспареунии, обусловленной возрастной атрофией слизистой оболочки влагалища, должно быть длительным. Местная терапия эстриолом при сексуальной дисфункции, ассоциированной с недостаточностью генитальной реакции, продолжается в течение шести месяцев – одного года, далее длительность терапии определяется индивидуально.

Подводя итог, профессор М.Б. Хамошина подчеркнула, что лечение симптомов ГУМС и сексуальной дисфункции у женщин представляет собой сложную, длительную и трудоемкую задачу и требует от врача искусства художника и умений реставратора.



К.м.н.  
А.Р. Качатурян

**В** продолжение темы интимного здоровья женщины к.м.н., старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Санкт-Петербургского государственного университета Арминэ Робертовна ХАЧАТУРЯН отметила, что современная стра-

### Диагностические и лечебные алгоритмы при заболеваниях шейки матки с позиций профилактики рака. Что нового?

тегия по ускорению элиминации рака шейки матки, разработанная ВОЗ, направлена на снижение показателя заболеваемости – менее четырех случаев на 100 тыс. женщин к 2030 г. Для реализации данной стратегии необходимо, чтобы 90% девочек в возрасте до 15 лет проходили полный цикл иммунизации вакциной против вируса папилломы человека (ВПЧ), 70% женщин в возрасте до 35 лет однократно должны пройти скрининг, затем повторно в 45 лет. При этом 90% женщин с выявленными в результате скрининга заболеваниями шейки матки должны получить лечение.

На сегодняшний день в нашей стране зарегистрирована четырех-

валентная вакцина против ВПЧ (Гардасил), которая имеет профилактическую эффективность в отношении предраковых поражений и рака шейки матки, вульвы, влагалища и предупреждает развитие поражения анального канала и возникновение аногенитальных кондилом. Ее можно применять у лиц в возрасте 9–45 лет.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по вакцинопрофилактике заболеваний, вызванных ВПЧ, стандартная схема у женщин в возрасте 14–45 лет включает три дозы вакцины: 0–2–6 месяцев, альтернативная схема: девочки и мальчики 9–13 лет – две дозы (0–6 месяцев)<sup>24</sup>.

<sup>24</sup> Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных ВПЧ. Федеральные клинические рекомендации. Минздрав России, Союз педиатров России. М.: Педиатр, 2016.

Следующая цель, которую необходимо достигнуть на пути реализации глобальной стратегии по снижению заболеваемости раком шейки матки, – эффективный скрининг. Цитологическое исследование демонстрирует высокую специфичность для нормы (90–96%), но низкую чувствительность для интраэпителиальных неоплазий умеренной и тяжелой степени. И самое главное: тест не отвечает основному требованию цервикального скрининга – стандартизации метода и сведению к минимуму субъективизма в интерпретации результатов исследования<sup>25</sup>.

Повышению чувствительности цитологического исследования способствуют:

- ✓ регулярность обследования (многократное повторное тестирование);
- ✓ стандартизация методики и внедрение единой классификационной системы результатов цитологического исследования;
- ✓ внедрение жидкостной цитологии с автоматизированной системой оценки результатов;
- ✓ сочетание с ВПЧ-тестированием;
- ✓ внедрение иммуноцитохимических методов (обнаружение белков E6/E7, ко-экспрессия онкопротеина p16ink4-альфа и маркера клеточной пролиферации Ki67) и других способов прогнозирования.

Существует несколько цитологических классификационных систем. В нашей стране широкое распространение получила классификационная система Бетесда. В соответствии с данной классификацией, заключение NILM обозначает «цитограмма без особенностей» – отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности, тогда как LSIL – интраэпителиальные поражения плоского эпителия низкой степени, HSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное

поражение высокой степени. В международной морфологической классификации опухолей женских половых органов последнего пересмотра заключение HSIL по-прежнему рассматривается как облигатный предрак.

Следующий скрининговый тест, который сейчас широко внедряется, – ВПЧ-тест. В современных реалиях важным условием является возможность не только качественно определить наличие или отсутствие вируса, но и типировать его. Считается, что ВПЧ-тест должен выявлять не менее 13 типов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Сегодня в нашей стране успешно внедряется КВАНТ-21 – исследование, которое проводится методом ПЦР в режиме реального времени и позволяет выявить 21 тип ВПЧ низкого (6, 11, 44) и высокого онкогенного риска (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82).

Докладчик охарактеризовала этапы обследования в рамках скрининга в целях раннего выявления и профилактики рака шейки матки:

- ✓ обнаружение и типирование ВПЧ высокого канцерогенного риска;
- ✓ выявление и лечение других ИППП (обследование и лечение половых партнеров по показаниям);
- ✓ выявление и лечение рецидивирующего бактериального вагиноза;
- ✓ диагностика и лечение вульвовагинальной атрофии;
- ✓ онкоцитологическое исследование;
- ✓ кольпоскопия и биопсия (по показаниям).

В 2012 г. Международное агентство по исследованию в области рака сообщило, что рецидивирующий бактериальный вагиноз является самостоятельным фактором риска персистенции

ВПЧ и прогрессирования папилломавирусной инфекции до интраэпителиальной неоплазии. С тех пор было опубликовано множество статей и обзоров, посвященных изучению микробиоты влагалища и сопоставлению риска прогрессирования папилломавирусной инфекции у пациенток с аномальными результатами цитологического скрининга.

Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, подтверждают, что на первом этапе лечения бактериального вагиноза могут использоваться топические комбинированные препараты, содержащие метронидазол и миконазол. Длительность лечения составляет семь дней<sup>14</sup>. Доказана эффективность комбинированных препаратов для лечения нарушений вагинального микробиома женщины. Препарат Гайномакс в форме вагинальных суппозиторий представляет собой комбинацию тиоконазола, тинидазола и витепсола. Он показан для лечения вагинального кандидоза, трихомонадного вульвовагинита, бактериального вагиноза, неспецифического вагинита и смешанных инфекций. Оптимальное сочетание действующих веществ делает возможным излечение женщин за три дня. Важно, что тиоконазол в составе препарата Гайномакс активен не только в отношении грибов рода *Candida*, но также *G. vaginalis* и грамположительных бактерий.

Важным этапом скрининга считается цитологическое исследование. Кроме того, необходимо выбрать тех, кто подлежит кольпоскопическому исследованию. Показаниями к кольпоскопии являются видимые невооружен-

<sup>25</sup> Koliopoulos G., Nyaga V.N., Santesso N., et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 8 (8): CD008587.

ным глазом подозрительные изменения на шейке матки (вульве и влагалище), цитологические изменения, обнаружение ВПЧ 16/18 типов, наблюдение после хирургических методов лечения (при цитологическом тесте  $\geq$  ASCUS и ВПЧ (+)). В задачи кольпоскопии входят обнаружение патологических изменений вульвы, влагалища, шейки матки, определение показаний, метода биопсии и ее выполнение с целью верификации диагноза, а также выбор метода лечения.

Современные клинические рекомендации подробно описывают алгоритмы ведения пациенток разных возрастных групп. Скрининг для выявления рака шейки матки проводится у пациенток в возрасте 21–29 лет с применением цитологии/жидкостной цитологии один раз в три года, в возрасте 30–65 лет – с применением ко-тестирования (цитология (с окраской по Папаниколау)/жидкостная цитология и ВПЧ-тестирование) один раз в пять лет. Это касается здоровых пациенток без гинекологических заболеваний. Женщинам с выявленным ВПЧ и аномальными результатами цитологического теста проводится немедленная кольпоскопия. Пациенткам с аномальными результатами цитологического теста, но без ВПЧ или с ВПЧ, но нормальными результатами цитологического скрининга рекомендовано прохождение скрининга через год или через три года соответственно<sup>26</sup>.

Для цервикального скрининга у женщин в возрасте 30–65 лет целесообразно использовать иммуноцитохимический тест, поскольку он позволяет выявить начавшееся предраковое или злокачественное перерождение клеток и дифференцировать интраэпителиальные поражения.

Современный алгоритм лечения продуктивной формы папилломавирусной инфекции включает применение иммуномодулирующей терапии совместно с хирургическим методом лечения. Наблюдение пациенток после лечения HSIL подразумевает проведение ко-тестирования через три месяца, далее каждые шесть месяцев в течение двух лет, затем ежегодно в течение 20 лет. Повторное лечение только на основании повторного позитивного ВПЧ-теста не проводится

Итак, если у женщин в возрасте до 25 лет в биоптате выявлены интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL), а также если по результатам первичного цитологического исследования обнаружены ASC-US, LSIL и/или ВПЧ высокого канцерогенного риска, наблюдение проводится с цитологическим контролем (один раз в шесть месяцев) и ВПЧ-тестированием (один раз в 12 месяцев) в течение 18–24 месяцев. Впоследствии в отсутствие аномальных цитологических тестов пациенткам можно предложить рутинный скрининг (ко-тестирование) каждые три года.

В то же время при обнаружении LSIL в биоптате у пациенток старше 40 лет или расхождении в результатах первичного цитологического и гистологического исследования предлагается выполнение эксцизии зоны трансформации с целью верификации диагноза. Затем проводятся цитологическое исследование и ВПЧ-тест каждые шесть месяцев в течение 18–24 месяцев. При положительных результатах любого теста проводят кольпоскопию. При выявлении в биоптате интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL) пациентки направляются на консультацию к онкогинекологу. Им проводится эксцизия с гистологическим ис-

следованием. У женщин в возрасте до 25 лет при HSIL и иммуногистохимическом p16-негативном тесте допустимо динамическое наблюдение с ко-тестированием каждые шесть месяцев в течение 24 месяцев. При сохранении степени тяжести поражения шейки матки и p16-положительном тесте пациенткам показана петлевая эксцизия зоны трансформации глубиной от 7 мм или конизация<sup>27</sup>.

Современный алгоритм лечения продуктивной формы папилломавирусной инфекции включает применение иммуномодулирующей терапии совместно с хирургическим методом лечения. Наблюдение пациенток после лечения HSIL подразумевает проведение ко-тестирования через три месяца, далее каждые шесть месяцев в течение двух лет, затем ежегодно в течение 20 лет. Повторное лечение только на основании повторного позитивного ВПЧ-теста не проводится.

Завершая выступление, А.Р. Хачатурян отметила, что эффективная профилактика рака шейки матки основана на ранней диагностике и лечении предраковых патологических процессов в шейке матки, а также своевременном выявлении факторов риска развития этого злокачественного новообразования.

<sup>26</sup> Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». Российское общество акушеров-гинекологов, Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы», 2020.

<sup>27</sup> Santana B.N., Baro R.S., Orozco R., Arranz J.P. Cervical vaporization in LSIL and persistent HPV infection. Taiwan. J. Obstet. Gynecol. 2018; 57 (4): 475–478.



# ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЁНКА

Медицинский форум-выставка



Министерство здравоохранения  
Республики Башкортостан

**БВК** БАШКИРСКАЯ  
ВЫСТАВОЧНАЯ  
КОМПАНИЯ

**6-7 апреля 2022**  
**Уфа ВДНХ ЭКСПО**

ОРГКОМИТЕТ: тел./факс (347) 246-42-44, 246-42-73,  
e-mail: [deti@bvkepo.ru](mailto:deti@bvkepo.ru), [www.bvkepo.ru](http://www.bvkepo.ru)



## Час с экспертами. Коррекция эндокринных нарушений: новеллы XXI в.

В рамках VII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии» 18 марта 2022 г. состоялся симпозиум, на котором выступили ведущие российские специалисты в области акушерства и гинекологии с докладами, посвященными современным методам коррекции эндокринных нарушений у женщин разного возраста. Открывая дискуссию, председатель симпозиума заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н., профессор Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ отметил актуальность вопросов сохранения здоровья женщины. Среди них особого внимания заслуживают своевременное назначение гормональной терапии и модификация образа жизни в менопаузальном периоде, применение современных гормональных препаратов и эффективное лечение эндокринных заболеваний в репродуктивном возрасте. По словам В.Е. Радзинского, современные возможности фармакотерапии позволяют назначать женщинам в любом возрастном периоде оптимальные схемы гормонотерапии с применением эффективных и безопасных гормональных препаратов. Кроме того, сегодня активно изучается эффективность альтернативных негормональных методов терапии климактерического синдрома с использованием фитоэстрогенов – природных растительных пищевых соединений, по химической структуре и биологической активности схожих с эстрогенами человека.



Профессор, д.м.н.  
М.И. Ярмолинская

### Менопауза – начало новой жизни в возрастной парадигме XXI в.

XXI в. период менопаузы можно рассматривать не как завершение, а как начало новой и качественной жизни современной женщины. Менопаузальный период характеризуется снижением уровня всех половых гормонов – эстрогенов, прогестерона, андрогенов. Дефицит половых гормонов в климактерии влияет на состояние кожи, костной ткани, способствует формированию генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). В современном мире благополучие женщины во многом зависит от ее социального и экономического статуса. Пик профессиональной карьеры для многих женщин приходится на 45–55 лет. Женщинам крайне важно сохранить хорошую физическую форму, красоту, женственность, здоровье, способность к обучению и самосовершенствованию. В настоящее время в социологии, экономике, политике, медицине используется понятие «качество жизни», обозначающее оценку некоего набора условий

и характеристик жизни пациента, обычно основанную на его собственной степени удовлетворенности этими условиями и характеристиками.

Понятие «качество жизни, обусловленное здоровьем» позволило выделить параметры, описывающие состояние здоровья, заботу о нем и качество медицинской помощи. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, разработаны критерии оценки качества жизни, обусловленного здоровьем:

- ✓ физические;
- ✓ психологические;
- ✓ уровень независимости;
- ✓ общественная жизнь;
- ✓ окружающая среда.

Без сомнений, в климактерическом периоде очень важно сохранять физическую активность, высокий уровень самооценки, эмоциональных, когнитивных возможностей, независимость, работоспособность и значимость в общественной жизни.



## Сателлитный симпозиум компании «Мьюз»

Климактерический период – естественный биологический процесс перехода от репродуктивного периода к старости. Этот длительный процесс включает в себя прекращение функции яичников, последнюю регулярную менструацию, потерю способности к деторождению и дефицит эстрогенов. Менопауза – стойкое прекращение менструаций. При этом дату наступления менопаузы оценивают ретроспективно – спустя 12 месяцев отсутствия менструации. Течение климактерия может сопровождаться патологическими симптомами. Под климактерическим синдромом понимают комплекс нервно-психических, вегетососудистых и обменно-трофических нарушений, представляющих собой индивидуальную реакцию на сниженный уровень эстрогенов. В переходном периоде женщины с климактерическим синдромом обращаются к специалистам по поводу приливов жара, изменения настроения, усталости, раздражительности, тревоги, напряжения, ассоциированных с эстрогенным дефицитом. Не исключены артериальная гипертензия, нарушение сна и концентрации внимания, боль в суставах. Уменьшение концентрации эстрогенов в сыворотке крови приводит к ухудшению состояния кожи, волос и ногтей, истончению и сухости слизистой оболочки влагалища, недержанию мочи, сексуальным нарушениям, а также увеличению массы тела и/или изменению пропорций тела. Известно несколько фаз климактерия: период менопаузального перехода, менопауза и постменопауза. Различают фазы раннего и позднего постменопаузального периода. К настоящему моменту разработана классификация климактерических расстройств в зависимости от времени возникновения симптомов. К ранним симптомам (первая группа) относят вазомоторные (приливы жара, озноб, повышенную потливость, головную боль, гипо- и гипертензию, учащен-

ное сердцебиение) и эмоционально-вегетативные (раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессию и др.). Средневременные симптомы (вторая группа) включают в себя ГУМС (сухость во влагалище, боль при сношении, зуд и жжение, цисталгию, недержание мочи) и нарушения состояния кожи и ее придатков (сухость и ломкость ногтей, волос, появление морщин). Как правило, данные симптомы возникают через пять-шесть лет от момента наступления менопаузы. Поздние симптомы (третья группа) формируются вследствие развития обменных нарушений (сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз), постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера).

Современная классификация STRAW +10 позволяет исследовать этапы старения репродуктивной системы женщин, расширяя возможности выбора и коррекции гормональной или альтернативной заместительной терапии. Определение этапов старения – ключевой момент при выборе препаратов для лечения патологических проявлений менопаузы.

После наступления менопаузы различные нейровегетативные и психоэмоциональные проявления могут продолжаться в течение 10–15 лет и крайне негативно влиять на качество жизни пациенток. Так, приливы жара ухудшают настроение, препятствуют концентрации внимания, значительно снижают работоспособность, повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также способствуют развитию ишемии и процессов старения мозга. Кроме того, число объективно регистрируемых приливов коррелирует с продолжительностью сна, объемом словарного запаса и качеством вербальной памяти.

Существует два основных подхода к терапии климактерического синдрома – менопаузальная гормональная терапия (МГТ) и альтернативная негормональная терапия.

Альтернативная негормональная терапия – метод терапии климактерических нарушений, характеризующийся сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывающий пролиферативной активности в миометрии и эндометрии, молочной железе и не оказывающий негативного влияния на тромбогенный потенциал. Это препараты, изготовленные из природных компонентов, лишенные аллергических и токсических эффектов, синдрома отмены, привыкания. Альтернативные негормональные методы лечения климактерического синдрома показаны при имеющихся противопоказаниях к назначению МГТ, тяжелой соматической патологии, отказе женщины от приема гормональных препаратов, в частности из-за гормонофобии.

Согласно новым российским клиническим рекомендациям «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», у пациенток с абсолютными или относительными противопоказаниями к МГТ могут использоваться препараты растительного происхождения и биологически активные добавки, оказывающие положительный терапевтический эффект в отсутствие рисков, характерных для МГТ<sup>1</sup>. Одним из эффективных средств поддержания здоровья женщины во время менопаузы является уникальный комплекс натуральных растительных ингредиентов NOW Менопауза Саппорт. В его состав входят дягиль лекарственный, листья малины, экстракт витекса священного, клевер луговой, экстракт цимицифуги, изофлавоны сои, дикий ямс, солодка гладкая, имбирь аптечный, 5-гидрокситриптофан из гриффонии простолитной. Данный комплекс положительно воздействует на основные проявления менопаузального синдрома: вазомоторные нарушения, психоэмоциональные расстройства, нарушения со стороны мочеполовой системы. Применение комплекса натуральных

<sup>1</sup> Клинические рекомендации Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2021.

растительных ингредиентов NOW Менопауза Саппорт улучшает качество жизни женщин в перименопаузальном периоде. Комплекс считается оптимальным вариантом альтернативной менопаузальной терапии.

Профессор М.И. Ярмолинская остановилась на проблеме развития остеопороза у женщин в результате гормональной перестройки и неизбежных процессов старения. Остеопороз – тяжелое заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и нарушением микроархитектуры костной ткани, приводящее к снижению прочности кости и увеличению риска переломов.

В настоящее время в мире свыше 200 млн человек страдают остеопорозом. Согласно подсчетам, в России 14 млн человек (10% населения страны) имеют остеопороз, еще 20 млн – остеопению. Таким образом, в России в группу потенциального риска остеопоротических переломов входит 24% (34 млн) жителей. При этом каждую минуту в стране у лиц старше 50 лет происходит семь переломов позвоночника, каждые пять минут – перелом шейки бедра. Один остеопоротический перелом наблюдается у каждой третьей женщины в возрасте старше 50 лет. Не случайно профилактика остеопороза признана стратегическим направлением в поддержании здоровья женщин.

Сегодня хорошо известны факторы риска постменопаузального остеопороза. Наличие предшествующих переломов в анамнезе, произошедших при минимальной травме, – более значимый фактор риска остеопороза и остеопоротических переломов, чем минеральная плотность кости. Кроме того, к факторам риска относят возраст старше 65 лет, низкую минеральную плотность кости, женский пол, семейный анамнез остеопороза и переломов шейки бедра, позднее менархе (старше 16 лет), раннюю или преждевременную менопаузу, низкую массу тела, пе-

риоды аменореи и/или олигоменореи, бесплодие (ановуляция), системный прием глюкокортикоидов (более трех месяцев), этническую принадлежность (европеоидная или монголоидная раса). Риск развития остеопороза увеличивает наличие ряда соматических заболеваний, прежде всего сахарного диабета 2-го типа, ревматоидного артрита и целиакии.

Факторами, предрасполагающими к развитию остеопороза, также являются низкое потребление кальция и витамина D, курение, алкоголизм, малоподвижный образ жизни, длительная иммобилизация, злоупотребление кофеином, склонность к падениям.

Об остеопорозе свидетельствуют следующие симптомы:

- ✓ боль в спине, усиливающаяся при стоянии и уменьшающаяся при принятии горизонтального положения;
- ✓ уменьшение роста вследствие переломов;
- ✓ переломы шейки бедра, тел позвонков, лучевой кости;
- ✓ «вдовий горб» – искривление позвоночника вперед.

Накопленные данные показывают, что при постменопаузальном остеопорозе происходит ремоделирование костной ткани. Основной причиной развития постменопаузального остеопороза является снижение уровня эстрогенов, участвующих в метаболизме костной ткани, приводящее к костной резорбции.

Для поддержания плотности костей и устранения дефицита кальция в организме применяют витаминно-минеральные комплексы, в состав которых входят кальций на основе микрокристаллического гидроксиапатита, витамин D<sub>3</sub>, витамин K<sub>2</sub>, магний, медь, цинк, бор, марганец. Микрокристаллический гидроксиапатит, содержащийся в матриксе костей, зубов, обеспечивает высокое усвоение кальция и фосфора. Витамин D<sub>3</sub> также усиливает всасывание кальция и фосфора, а витамин K<sub>2</sub> участвует в формировании костной ткани и препятствует патологи-

ческой минерализации сосудов, способствует высокому усвоению кальция. Магний, действуя вместе с кальцием, повышает минеральную плотность костной ткани. При дефиците магния преобладает кальций, что может вызвать его отложение в стенках сосудов и внутренних органов. В свою очередь медь, бор, цинк, марганец необходимы для хорошего обмена веществ в костной ткани.

Now Foods Бон Стрейнч – уникальный витаминно-минеральный комплекс для поддержания плотности костной ткани, устранения дефицита кальция и витамина D<sub>3</sub> в организме, а также предотвращения кальциноза сосудов. Комплекс содержит необходимые для костной системы компоненты – кальций в форме гидроксиапатита и витамин D<sub>3</sub> для его лучшего усвоения, магний и витамин K<sub>2</sub> для закрепления кальция в костях, растворения кальциевых отложений, выведения избытка кальция из организма, микроэлементы (медь, цинк, бор, марганец) для улучшения обмена веществ в костной ткани. Кроме того, комплекс Now Foods Бон Стрейнч содержит экстракт хвоща полевого (источник органического кремния) и витамин С для образования коллагена.

Показаниями к применению комплекса Now Foods Бон Стрейнч служат недостаток кальция и магния, минерализация костной ткани, остеопороз, остеопения, хрупкость ногтей, выпадение волос.

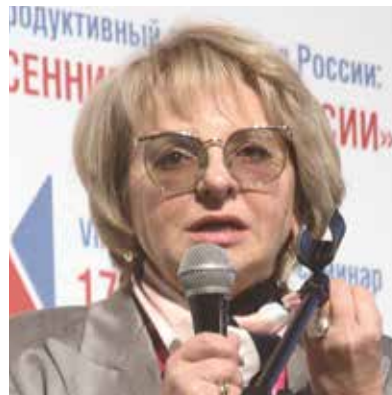
В заключение профессор М.И. Ярмолинская подчеркнула необходимость ранней профилактики осложнений климактерического синдрома, в частности остеопороза. Поддержание здорового образа жизни, сохранение регулярной физической активности, сбалансированное питание, применение современных методов лечения позволяют женщинам в менопаузальном периоде избежать серьезных осложнений и сохранить высокое качество жизни.



**Гормонофобия – неизжитая «пещерность» врачей и пациенток.  
Негормональная коррекция климактерических расстройств**

Доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов, к.м.н. Ольга Ивановна КЛИМОВА рассказала об укоренившихся предрассудках в отношении гормональной терапии среди россиянок и представила данные об использовании альтернативных методов негормональной терапии климактерических расстройств. Проблему гормонофобии можно рассматривать с позиции так называемой теории поколений, которую предложили в 1990-е гг. американские ученые и маркетологи. Согласно теории поколений, ценности, поведение и взгляды на жизнь людей, которые росли в разных исторических эпохах, отличаются. Определенные циклы сменяются каждые 20 лет. Рассматривая данную теорию в историческом контексте нашей страны, можно выделить поколение X. К нему относятся люди, родившиеся в 1963–1983 гг. Представители этого поколения независимы и автономны, их называют детьми с ключом на шее. Постоянная занятость родителей, непростые условия жизни, исторические события (холодная война, война в Афганистане, перестройка, распад Советского Союза) сделали этих детей самостоятельными личностями. Они отличаются готовностью к изменениям, неформальностью взглядов, прагматизмом. Именно к этому поколению относятся женщины, которым сейчас 42–57 лет. Они сами принимают решения в отношении своего здоровья, обращаясь за медицинской помощью только в том случае, когда не могут справиться с проблемой. Большинство из них предвзято относятся к гормональной терапии. Причиной и следствием гормонофобии являются также многочисленные лженаучные публикации

и распространение недостоверной информации в социальных сетях. Возможно, данная ситуация вызвана низкой информированностью женщин о гормонотерапии. Однако при этом настороженно к МГТ относятся не только пациентки, но и многие врачи. Между тем климактерический синдром у женщин – тяжелое бремя для всех органов и систем организма. По данным исследований, в период пери- и менопаузы у 85% женщин наблюдаются приливы в течение четырех-пяти лет, у 75% – повышенная эмоциональность. У половины женщин в этом периоде развивается ГУМС, у 13% – астено-невротический синдром, у 10% – депрессия. В отсутствие адекватного лечения климактерический синдром может привести к развитию серьезных осложнений, таких как сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт, инсульт), сахарный диабет 2-го типа, ожирение, остеопороз, когнитивные нарушения. Безусловно, золотым стандартом лечения климактерического синдрома считается МГТ. Каким должно быть лечение при наличии противопоказаний к МГТ или нежелании принимать гормональные препараты? По мнению докладчика, в таких случаях для купирования менопаузальных вазомоторных симптомов легкой и средней тяжести рекомендуется принимать лекарственные препараты и биологически активные добавки, содержащие фитоэстрогены<sup>1</sup>. Фитоэстрогены – природные растительные соединения, которые благодаря своей структуре, сходной с эстрадиолом, могут вызывать эстрогеноподобный эффект. К фитоэстрогенам относятся флавоны, изофлавоны, лигнаны, куместаны. Флавоны содержатся в сельдерее, петрушке, чабреце, цитрусовых, изофлавоны (генистеин, даидзеин, биоханин А, формонетин) – в бобовых культурах (соя, горох)



К.м.н.  
О.И. Климова

и красном клевере, лигнаны – представители нефлавоноидных фитоэстрогенов – в масличных растениях, семенах льна, отрубях, цельных зернах, бобовых, овощах и фруктах. Высокая концентрация куместанов отмечается в горохе, фасоли, ростках люцерны и клевера. NOW Менопауза Саппорт – комплексный препарат для женщин во время менопаузы, разработанный на основе натуральных компонентов растительного происхождения. Препарат выпускается в капсулах, содержащих:

- ✓ корень дудника китайского;
- ✓ лист малины красной;
- ✓ изофлавоны сои;
- ✓ лист клевера лугового;
- ✓ корень солодки гладкой;
- ✓ экстракт корня цимицифуги;
- ✓ экстракт корня ямса дикого;
- ✓ корень имбиря аптечного;
- ✓ 5-НТР (5-гидрокситриптофан) из гриффонии простолоистой.

Интересно, что корень солодки, который в нашей стране используют как отхаркивающее средство, также относится к фитогормонам и обладает сильным иммуностимулирующим, болеутоляющим и адаптогенным действием. О.И. Климова подчеркнула, что компоненты комплексного препарата NOW Менопауза Саппорт взаимно дополняют и потенцируют эффекты друг друга, обеспечивая многоцелевое воздействие на нарушение женского здоровья. Комплекс фитоэстрогенов способствует нормализации менструального цикла, снижению выра-

женности мастодинии, частоты приливов, облегчению симптомов климактерического и предменструального синдромов<sup>2</sup>.

Как уже отмечалось, у женщин в климактерическом периоде часто развиваются нарушения нервной системы, депрессивные состояния. Корень имбиря, входящий в состав препарата NOW Менопауза Саппорт, способствует улучшению внимания и когнитивных функций, оказывает тонизирующее действие. В свою очередь 5-гидрокситриптофан характеризуется выраженными антидепрессивными свойствами, нормализует процессы засыпания и сна, улучшает настроение, регулирует аппетит, повышает болевой порог, корректирует психоэмоциональные нарушения в пре- и менопаузе.

Фитоэстрогены активно участвуют в обменных процессах костной ткани, стимулируют развитие остеобластов, снижают резорбцию костной ткани. Фитоэстро-

гены считаются эффективным средством профилактики постменопаузального остеопороза.

Одними из самых тяжелых симптомов климактерического синдрома являются вагинальная атрофия и ГУМС. В основе подобных состояний лежат постепенное угасание функции яичников и обусловленный этим эстрогенный дефицит. Симптомы вагинальной атрофии и ГУМС негативно влияют не только на здоровье женщин, но и на их социальную жизнь, работу, личное благополучие. Многие пациентки не обращаются за медицинской помощью, считая свое состояние естественным процессом старения. Другими причинами не обращения за медицинской помощью являются чувство стыда и опасения назначений гормональной терапии.

Между тем сегодня для контроля признаков и снижения выраженности симптомов вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопа-

узе существуют эффективные методы, в частности использование жидкой гиалуроновой кислоты<sup>3</sup>.

В клинической практике встречаются случаи присоединения к ГУМС дистрофических заболеваний вульвы. В таких ситуациях важно купировать симптомы вульвовагинальной атрофии и восстановить лубрификацию влагалища. Доказана эффективность метода, основанного на применении аутологичной плазмы. Такой метод может составить альтернативу топическим глюкокортикостероидам при дистрофических вульвовагинальных аутоиммунных заболеваниях.

Подводя итог, О.И. Климова отметила, что главная задача врача при ведении пациенток в климактерическом периоде – обеспечить безопасность терапии и оптимальное качество жизни, чтобы они получали от жизни удовольствие и не боялись старости.



К.м.н.  
А.В. Борисова

### Синдром поликистозных яичников – фертильность под вопросом. Нюансы диагностики и лечения

как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Патогенез СПКЯ представляется чрезвычайно сложным, и, несмотря на огромное количество предложенных теорий его развития, ни одна из них не раскрыла до конца причину возникновения заболевания. В основе патогенеза СПКЯ выделяют нарушения четырех различных отделов нейроэндокринной системы, каждое из которых может претендовать на стартовую роль. Речь прежде всего идет о нарушениях на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулинчувствительных тканей.

По данным исследований, проявления СПКЯ можно проследить от внутриутробного развития до менопаузы. Вследствие фетального программирования уже в детском

возрасте у девочек наблюдаются преждевременные адренархе и пубархе, инсулинорезистентность, чрезмерная прибавка массы тела, дисфункция жировой ткани. В пубертатном периоде у девочек появляются нерегулярные менструации, висцеральное ожирение, переходящие в репродуктивном возрасте в проблемы с вынашиванием беременности, бесплодие, дислипидемию и нарушения углеводного обмена. В старшей возрастной группе СПКЯ приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и рака эндометрия. Метаболический синдром у пациенток с СПКЯ снижает шансы наступления беременности и негативно влияет на результаты экстракорпорального оплодотворения. При наступлении беременности СПКЯ

<sup>2</sup> Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. М., 2008.

<sup>3</sup> Stute P. Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief? Arch. Gynecol. Obstet. 2013; 288 (6): 1199–1201.



## Сателлитный симпозиум компании «Мьюз»

повышает риск невынашивания беременности. Женщины с СПКЯ имеют высокий риск развития осложнений во время беременности, таких как гестационный сахарный диабет, преэклампсия и преждевременные роды. Дети, рожденные женщинами с СПКЯ, имеют более высокий риск заболеваемости и смертности.

Согласно консенсусу рабочей группы Европейского общества репродуктологии и эмбриологии и Американского общества репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM), критерии диагностики СПКЯ включают олигоановуляцию, гиперандрогению и поликистозную морфологию яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Наличие хотя бы двух из перечисленных критериев после исключения иных состояний позволяет верифицировать диагноз СПКЯ. На основании критериев диагностики Национального института здравоохранения США (NIH) 2012 г. выделяют четыре фенотипа СПКЯ:

- 1) классический – наличие гиперандрогении, олигоановуляции и УЗИ-признаков СПКЯ;
- 2) ановуляторный – сочетание гиперандрогении и олигоановуляции без УЗИ-признаков СПКЯ;
- 3) овуляторный – присутствие гиперандрогении и УЗИ-признаков СПКЯ, но при регулярном овуляторном цикле;
- 4) неандрогенный – при хронической олигоановуляции и УЗИ-признаках СПКЯ, но без клинических или биохимических проявлений гиперандрогенемии<sup>4</sup>.

Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также морфологии яичников. В настоящее время рекомендуется проводить исследования концентраций общего тестостерона с помощью

жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Для верификации СПКЯ в сыворотке крови определяют уровни общего и свободного тестостерона. Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) и андростендион считаются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ, их оценивают при повышении концентрации общего и свободного тестостерона<sup>5</sup>. Итак, диагностика СПКЯ должна включать:

- гормональный анализ крови на 3–7-й день менструального цикла (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, пролактин, тестостерон, инсулин, глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), 17-гидроксипрогестерон, ДГЭА-С);
- биохимический анализ крови (холестерин, липопротеины низкой плотности, высокой плотности, триглицериды, глюкоза в плазме натощак);
- фолликулометрию в течение трех менструальных циклов;
- оценку уровня гликемии (пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы или оценка уровня гликированного гемоглобина).

Следует отметить, что уровень антимюллера гормона не является критерием постановки диагноза СПКЯ. Кроме того, УЗИ-критерии СПКЯ не должны использоваться у девочек с гинекологическим возрастом менее восьми лет: высокая частота встречаемости мультифолликулярных яичников на этом этапе жизни считается нормой. Критерии УЗИ-диагностики СПКЯ: более 12 фолликулов диаметром 2–9 мм и/или увеличение овариального объема более 10 см<sup>3</sup>. Для диагностики СПКЯ достаточно, если данным критериям отвечает хотя бы

один яичник. При обнаружении доминантного фолликула (более 10 мм в диаметре) или желтого тела УЗИ нужно повторить в следующем цикле. Последние данные свидетельствуют об обязательном определении уровня витамина D, особенно у пациенток с ожирением, резистентностью к инсулину и низким уровнем антимюллера гормона и ГСПГ.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) считаются препаратами первой линии у пациенток с СПКЯ. Целесообразно назначать КОК после коррекции инсулинорезистентности. Оптимальная схема терапии предполагает применение КОК с дроспиреноном и фолиевой кислотой в течение 6–12 месяцев, в том числе для подготовки к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). Антиандрогены рекомендуются только при плохой переносимости или противопоказаниях к КОК.

В исследованиях убедительно показано, что у пациенток с СПКЯ дроспиренон оказывает более сильное влияние на концентрацию ГСПГ и общего холестерина в сыворотке крови, чем диенгест и хлормадион<sup>6</sup>.

Исследование, проведенное в 2019 г., показало, что использование фолиевой кислоты значительно снижает уровень инсулина и гомоцистеина, который коррелирует с уровнем инсулина натощак и индексом НОМА. Таким образом, назначение фолатов пациенткам с СПКЯ способствует снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа и других нарушений углеводного обмена<sup>7</sup>.

У пациенток с СПКЯ часто развиваются тревожно-депрессивные расстройства. Бесплодие, гирсутизм, ожирение усугубляют депрессивные проявления. Поэтому подход к лечению пациенток с СПКЯ должен быть мультидис-

<sup>4</sup> Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome December 3–5, 2012.

<sup>5</sup> Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. 2018; 33 (9): 1602–1618.

<sup>6</sup> Morgante G., Cappelli V., Troia L., De Leo V. Evaluation of different antiandrogenic progestins on clinical and biochemical variables in polycystic ovary syndrome. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2020; 25 (3): 176–181.

<sup>7</sup> Lind M.V., Lauritzen L., Kristensen M., et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2019; 109 (1): 29–42.

циплинарным и включать психологическое консультирование.

Для профилактики тревожно-депрессивных расстройств пациенткам с СПКЯ можно назначать 5-гидрокситриптофан – аминокислоту, предшественник серотонина. Она также является промежуточным веществом в метаболизме триптофана, одной из важнейших аминокислот. Препараты, содержащие 5-гидрокситриптофан, стимулируют образование бета-эндорфинов, способствуют восстановлению нормального сна, регуляции аппетита, помогают избавиться от депрессии. Модификация образа жизни и лечение ожирения должны предшествовать индукции овуляции. В мире для лечения ановуляторного бесплодия применяют нестероидный ингибитор ароматазы – летрозол. В России его назначают только после подписания информированного согласия пациентки. В клинической практике используют кломифен 50–100 мг/сут в течение пяти дней начиная с 2–5-го дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стимуляция овуляции гонадотропинами и лапароскопия выступают в качестве второй линии терапии при неэффективности кломифена или отсутствии условий для его применения. Коррекция эндокринных нарушений считается приоритетным направлением при ведении пациенток с СПКЯ. Терапия направлена на коррекцию инсулинорезистентности, гиперандрогении, ликвидацию гонадотропной дисфункции, восстановление второй фазы цикла или контролируемую индукцию овуляции. Кроме того, важными направлениями терапии являются контроль уровня и коррекция дефицита витамина D.

В исследованиях последних лет доказано влияние снижения массы тела пациенток с СПКЯ на функцию репродуктивной системы. Так, потеря массы тела на 5–10% от исходного в течение шести месяцев снижает уровни андрогенов, инсулина и восстанавливает овуляцию и репродуктивную функцию у 75% пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела.

Для коррекции ожирения при СПКЯ пациенткам рекомендуют соблюдать низкокалорийную диету, заниматься физическими упражнениями, а также назначают лираглутид, метформин, орлистат.

К настоящему моменту опубликовано множество исследований влияния пиколината хрома на индекс массы тела у пациенток с СПКЯ. Систематический обзор и метаанализ семи рандомизированных клинических исследований показали, что добавление пиколината хрома к комплексной терапии пациенток с СПКЯ способствует значительному снижению индекса массы тела, а также концентрации свободного тестостерона и уровня инсулина натощак. Поэтому пиколинат хрома применяют для коррекции ожирения наряду с другими препаратами<sup>8</sup>. Для коррекции инсулинорезистентности пациенткам с СПКЯ назначают метформин и инозитол. В ведущих международных рекомендациях прописано, что инозитол положительно влияет на овуляцию и менструальный цикл у пациенток с СПКЯ и его следует рассматривать как дополнительную терапию.

Инозитол – биологически активное вещество, входящее в состав клеточных мембран. Ранее его называли витамином B<sub>8</sub>, поскольку по своему строению и свойствам он близок к витаминам группы B. Большая часть инозитола выра-

батывается в некоторых тканях организма из глюкозы, поэтому в настоящее время его принято относить не к витаминам, а к минорным и биологически активным веществам с установленным физиологическим действием. Доказано, что инозитол синтезируется в печени, почках и с током крови попадает во все клетки организма. В ряде исследований доказана роль инозитола в развитии эмбриона и профилактике макросомии плода, потенцировании овуляции и лечении бесплодия, связанного с СПКЯ. Инозитол эффективен в комплексной терапии депрессии, восстановлении структуры нервной ткани, нормализации сна. К тому же инозитол оказывает нефропротективное и гепатопротективное действие и демонстрирует синергизм с фолатами и другими нутриентами<sup>9</sup>.

Влияние инозитола на репродуктивную функцию реализуется за счет участия в сигнальных каскадах белковых рецепторов гормонов гонадолиберина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Благодаря взаимодействию со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона, инозитол влияет на инвазию трофобластов при закреплении бластоцисты, функцию яичников, качество ооцитов и развитие плаценты<sup>10</sup>.

В систематическом обзоре 12 рандомизированных клинических исследований анализировали данные 985 пациенток с СПКЯ, принимавших мио-инозитол 2–4 г/сут в течение 8–24 недель. Показано, что инозитол благотворно влияет на восстановление эндокринного и метаболического профиля, а также восстанавливает функцию яичников и улучшает результаты ВРТ<sup>11</sup>.

<sup>8</sup> Fazelian S., Rouhani M.H., Bank S.S., Amani R. Chromium supplementation and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. J. Trace Elem. Med. Biol. 2017; 42: 92–96.

<sup>9</sup> Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013; 28: 32–41.

<sup>10</sup> Чернуха Г.Е., Удовиченко М.А., Найдуква А.А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола. Доктор.Ру. 2019; 11 (166): 55–60.

<sup>11</sup> Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A., et al. Effects inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Int. J. Endocrinol. 2016; 2016: 1849162.

## Сателлитный симпозиум компании «Мьюз»

В другом исследовании оценивали эффективность мио-инозитола 4 г/сут у 112 пациенток с бедным овариальным ответом. Анализ данных исследования продемонстрировал, что прием инозитола в течение месяца ассоциируется с повышением частоты оплодотворения и качества эмбрионов, а следовательно, с повышением вероятности беременности у женщин с бедным овариальным ответом<sup>12</sup>.

Ученые оценивали эффективность применения инозитола во время беременности. Метаанализ трех клинических исследований с участием 595 пациенток с высоким риском развития гестационного сахарного диабета, получавших инозитол 4 г/сут на протяжении всей беременности, показал, что прием инозитола во время беременности абсолютно безопасен. На фоне его применения снижаются риск раз-

вития преждевременных родов, гестационного сахарного диабета и риск макросомии плода<sup>13</sup>.

Монопрепарат NOW Инозитол в качестве действующего вещества содержит 500 мг мио-инозитола. NOW Инозитол назначают для лечения СПКЯ, при подготовке к беременности и ВРТ. Препарат можно комбинировать с другими лекарственными средствами, назначаемыми на этапе прегравидарной подготовки. На фоне терапии СПКЯ с включением препарата NOW Инозитол снижается риск нарушения обмена веществ, улучшается функция яичников. Удобная форма выпуска и дозирования препарата позволяет назначить лечение в необходимой дозе в зависимости от клинической ситуации. Таким образом, использование мио-инозитола – перспективное нутритивное направление в сопровождении комплексной терапии СПКЯ.

Если методы консервативного лечения СПКЯ не дали положительного эффекта, переходят к второй линии терапии – хирургическому вмешательству. У женщин с СПКЯ и бесплодием рекомендуется проведение лапароскопии при резистентности к кломифенцирату, высоком уровне лютеинизирующего гормона и других показаниях. Эффективность лапароскопического дреллинга и применения гонадотропинов сопоставима. Для достижения эффекта при СПКЯ достаточно четырех пункций яичника. Большое число ассоциируется с возрастанием преждевременной овариальной недостаточности. 50% пациенток после лапароскопии требуется индукция овуляции. При неэффективности стимуляции овуляции и лапароскопии у женщин с СПКЯ и бесплодием используют ВРТ.

### Доброкачественная дисплазия молочной железы: прогнозирование, возможности профилактики и лечения

**Д**оброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) относится к группе заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. В соответствии с российскими нормативными документами, контролировать состояние молочной железы женщины должен акушер-гинеколог, которому отводится основная роль в проведении первичного обследования и раннего выявления заболеваемости молочной железы. По словам доцента, заведующей маммологическим отделением ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, к.м.н. Марины Львовны ТРАВИНОЙ, увеличение заболеваемости раком молочной железы среди женщин молодого

возраста требует усовершенствования алгоритма их обследования и более пристального внимания к данной проблеме.

Соблюдение акушером-гинекологом поэтапного обследования молочной железы позволяет своевременно выявлять в ней патологические изменения и направлять пациентку на дообследование. Клинический осмотр врачом акушером-гинекологом молочной железы прежде всего предусматривает опрос пациентки, сбор анамнеза, информации о времени последнего рентгенологического исследования или УЗИ, рассмотрение жалоб. Кроме того, врач обязан провести пальпацию молочной железы и аксиллярных лимфатических узлов, определить наличие или отсутствие выделений из соска.



К.м.н.  
М.Л. Травина

Метод балльной оценки клинического осмотра молочной железы, разработанный российскими авторами, помогает сформировать четкий алгоритм действий в каждом конкретном случае. Метод основан на систематизации симптомов в зависимости от их наличия и выраженности в баллах от 0 до 4. Оценивают все этапы клинического осмотра: жалобы пациентки, внешние симптомы,

<sup>12</sup> Nazari L., Salehpour S., Hosseini S., et al. Effect of myo-inositol supplementation on ICSI outcomes among poor ovarian responder patients: a randomized controlled trial. J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 2020; 49 (5): 101698.

<sup>13</sup> Santamaria A., Alibrandi A., Di Benedetto A., et al. Clinical and metabolic outcomes in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus supplemented with myo-inositol: a secondary analysis from 3 RCTs. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 219 (3): 300.e1–300.e6.

результаты пальпации ткани молочной железы, выделения или их отсутствие. Так, отсутствие жалоб на проявления клинических симптомов в молочной железе определяется как 0 баллов, при их наличии женщина сама определяет выраженность симптомов от 0 до 4 баллов.

При общей сумме 0 баллов оснований для внепланового обследования пациентки нет. При сумме от 1 до 2 баллов необходима консультация гинеколога, от 3 баллов и более рекомендуются дополнительные инструментальные обследования (по возрасту) и консультация онколога-маммолога. В частности, УЗИ можно проводить в любом возрасте. При инструментальных исследованиях используют систему оценки Американского колледжа радиологии (American College of Radiology, ACR) для кодирования выявленных симптомов и их прогноза по классификации BI-RADS и отдельно для описания плотности тканей молочной железы по ACR. В ходе комплексного обследования применяют методы лучевой диагностики, такие как рентгеновская маммография, УЗИ и магнитно-резонансная томография. Несмотря на широкую доказательную базу, в ряде случаев для выявления патологических изменений в ткани молочной железы недостаточно одного исследования. Степень информативности и чувствительности методов различна. Каждый метод имеет свои преимущества. Не случайно при использовании комбинированных методов качество диагностики новообразований в молочной железе повышается.

Высокоинформативным диагностическим методом признана контрастная двухэнергетическая спектральная маммография (CESM). Это исследование с контрастным усилением позволяет определить очаги ангиогенеза, на-

личие патологического кровотока и оценить распространенность процесса.

На сегодняшний день в мире распространенность ДДМЖ крайне высока. Около 75% женщин имеют определенную степень гиперплазии молочной железы. При этом только примерно у 20% женщин наблюдаются клинические симптомы<sup>14</sup>. Поздняя диагностика и отсутствие лечения доброкачественных фиброзно-кистозных изменений в молочной железе повышают риск прогрессирования пролиферативных процессов в ее ткани, что приводит к развитию злокачественного заболевания. Проллиферация эпителия в большинстве случаев начинается в терминальных протоках – гиперпластические изменения экстрадольковых (протоковая гиперплазия) и/или внутридольковых (дольковая гиперплазия) протоков.

М.Л. Травина отметила, что своевременное назначение терапии при ДДМЖ – важная профилактическая мера, предупреждающая развитие рака молочной железы. Возможным вариантом лечения женщин с ДДМЖ является индол-3-карбинол – органическое соединение, которое содержится в растениях семейства крестоцветных. Индол-3-карбинол действует на основные звенья патогенеза мастопатии и гиперпластических процессов, приводящих к развитию рака молочной железы.

Как известно, увеличение уровня эстрогенов служит фактором, усиливающим пролиферативную активность клеток молочной железы. Индол-3-карбинол оказывает антиэстрогеновый эффект, уменьшает образование агрессивного метаболита эстрогена и способствует восстановлению баланса половых гормонов. Кроме того, индол-3-карбинол обладает антипролиферативной активностью, участвует в коррекции гиперпластических процессов в тканях мо-

лочной железы и других органов-мишеней. На фоне применения индола-3-карбинола снижается риск нарушения контроля за пролиферацией и злокачественного роста. Таким образом, индол-3-карбинол можно рассматривать как эффективный и безопасный препарат для коррекции гормональных нарушений, который оказывает мультитаргетное воздействие на гиперпластические и неопластические заболевания женской репродуктивной системы. Его можно применять в комплексе с гормональными препаратами для повышения их эффективности и снижения частоты рецидивов, при противопоказаниях к назначению гормональных препаратов, переходе с гормонального лечения на негормональное. Индол-3-карбинол используют как средство профилактики гормонозависимых заболеваний, в частности рака молочной железы и яичников, а также при заболеваниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека (аногенитальные кондиломы, дисплазия шейки матки). Еще одним растительным веществом с доказанным противоопухолевым действием являются лигнаны – фитоэстрогены с антиоксидантным, иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами. Накопленные в настоящее время данные свидетельствуют об эффективности применения лигнанов в климактерическом периоде у женщин для сокращения частоты приливов, увеличения минеральной плотности костной ткани, улучшения когнитивных функций, снижения риска развития рака молочной железы. Лигнаны характеризуются доказанными кардиопротективными и антипролиферативными эффектами, положительно влияют на уровень глюкозы. Совместное применение индол-3-карбинола и лигнанов увеличивает эффективность их действия в снижении воспаления, проли-

<sup>14</sup> Yang P, Zhang I, Zhao X, et al. Correlation between TCM syndrome differentiation and mammography finding of hyperplasia of mammary glands. Journal Guangzhou University of traditional Chinese medicine. 2020; 37: 1259–1263.

# NOW Инозитол 500 мг

Красота. Здоровье. Фертильность

Сделать желаемое возможным



RU.77.99.11.003.R.003828.10.21



Рекомендации по применению:

взрослым



по 1 капсуле в день



во время еды, запивая водой



продолжительность приема – 1 месяц



Упаковка: 100 капсул



- ✿ Уменьшение выраженности симптомов СПКЯ (синдрома поликистозных яичников)
- ✿ Нормализация менструального цикла
- ✿ Улучшение качества ооцитов
- ✿ Снижение уровня тестостерона
- ✿ Коррекция метаболических нарушений

1. Лиманова О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю., Громов А. Н., Гришина Т. Р. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия, 2013; 28: 32–41. 2. Чернуха Г. Е., Удовиченко М. А., Найдуква А. А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола. Гинекология, 2019; 11: 166. 3. Regidor P. A., Schindler A. E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. Hormone molecular biology and clinical investigation. 2018; 34 (2). 4. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Palla G, Gambacciani M. Long-term treatment with  $\alpha$ -lipoic acid and myo-inositol positively affects clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology. 2020; 36 (2): 152–155.



# БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Реклама

феративной активности и коррекции гормональных нарушений у женщин, в том числе в периоде менопаузы.

В состав комплекса NOW Супер Индол-3-карбинол входят индол-3-карбинол 200 мг и лигнаны (из семян льна посевного) 200 мг. Препарат предназначен для профилактики и комплексного лечения гормонозависимых новообразований, снижения климактерических симптомов у женщин. Уникальное сочетание антиэстрогенных, антипролиферативных и антиоксидантных свойств индола-3-карбинола и фитоэстрогена лигнана делает его эффективным при различных эстрогензависимых состояниях женской репродуктивной системы, таких как эндометриоз, гиперплазия эндометрия, ДДМЖ. На фоне применения комплекса NOW Супер Индол-3-карбинол при ДДМЖ не только купируются неблагоприятные симптомы мастопатии, но и снижается риск формирования злокачественных новообразований молочной железы.

М.Л. Травина подчеркнула необходимость своевременной дифференциальной диагностики и назначения терапии на раннем этапе формирования дисгормональных изменений и очаговых образований молочной железы. Для медикаментозного лечения ДДМЖ при циклической мастодинии рекомендуются препараты на основе индол-3-карбинола. На фоне лечения уменьшаются выраженность боли, чувство нагрубания молочных желез, а также число и/или размер кист.

Докладчик представила клинические примеры ведения пациенток с ДДМЖ.

Пациентка 26 лет обратилась с жалобами на болезненность молочных желез, особенно во второй фазе цикла. Менструация регулярная, при гинекологическом осмотре обнаружен эндометриоз. В эндокринологическом анамнезе – гипотиреоз. Пациентке проведены УЗИ и микроскопическое исследование образцов ткани молочной желе-

зы. Выявлены фрагменты ткани молочной железы с комплексами протоковой пролиферации клеток солидно-крибозного строения с фибросклерозом стромы с радиальной конвергенцией протоковых структур. Подозрение на протоковый рак *in situ*. Рекомендовано иммуногистохимическое исследование ткани молочной железы. Фрагменты ткани другой молочной железы характеризовались нерезкой пролиферацией эпителия без атипии клеток с фибросклерозом стромы. Таким образом, у пациентки выявлена в одной молочной железе типичная протоковая пролиферация с радиарной конвергенцией структур и фибросклерозом стромы, в другой – слабая протоковая пролиферация ткани молочной железы, без атипии клеток.

Пациентке рекомендован комплекс NOW Супер Индол-3-карбинол 400 мг/сут в течение шести месяцев с целью профилактики прогрессирования пролиферации эпителия ткани молочной железы и снижения выраженности симптомов.

Пациентка 42 лет пришла на обследование молочных желез перед назначением гормональной терапии. Предъявляла жалобы на болезненность молочных желез за пять дней до начала менструации. При осмотре молочные железы плотные, выделения серозные, обильные. Пациентке проведены маммография и двухэнергетическая контрастная маммография,

### Заключение

**С**охранение здоровья и высокого качества жизни женщин является основной задачей акушеров-гинекологов. Особое значение для женщин с эндокринными нарушениями, в том числе гормонозависимыми новообразованиями, климактерическим синдромом, имеет оптимальная и безопасная схема терапии. Перспективным и востребованным методом лечения гормональных нару-

для точной постановки диагноза выполнена биопсия молочной железы. В ходе гистологического исследования получены фрагменты интра- и периканаликулярной фиброаденомы молочной железы с миксоматозом стромы, очаговой лимфоидно-плазмодитарной инфильтрацией, без атипии клеток. Заключение: фиброаденома правой молочной железы.

Фиброаденома молочной железы – доброкачественная опухоль, развивающаяся из железистой ткани. Пациентке показан динамический контроль, а также комплекс NOW Супер Индол-3-карбинол (индол-3-карбинол + лигнаны) по одной капсуле два раза в день (400 мг/сут) в течение шести месяцев. Кроме того, рекомендованы витамин D<sub>3</sub> и седативные препараты. Через шесть месяцев необходимо провести УЗИ, через один-два года – двухэнергетическую контрастную маммографию молочных желез.

В заключение М.Л. Травина подчеркнула, что профилактика злокачественных заболеваний молочной железы должна включать не только эффективные методы консервативного лечения ДДМЖ, но и здоровый образ жизни, контроль массы тела, физическую активность, регулярное обследование молочной железы. Своевременное лечение выявленных на раннем этапе заболеваний молочной железы позволяет предотвратить серьезные последствия для здоровья женщин.

шений у женщин разного возраста считается применение современных негормональных препаратов, в состав которых входят биологически активные вещества, фитоэстрогены, обладающие терапевтическим эффектом. Использование природных растительных препаратов в профилактике и лечении заболеваний репродуктивной системы женщины несомненно имеет большое практическое значение. ❀



27-28 МАЯ  
2022

МЕДИЦИНА  
ДЛЯ БУДУЩЕГО:  
ОТ ПЛАНИРОВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ  
К РОДАМ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
ОНЛАЙН-КОНФЕРЕНЦИЯ

О ВНЕДРЕНИИ  
СОВРЕМЕННЫХ БИОТЕХНОЛОГИЙ  
В РЕПРОДУКТИВНУЮ МЕДИЦИНУ



ПОДРОБНОСТИ  
И РЕГИСТРАЦИЯ:



Реклама

КОординатор  
КОНФЕРЕНЦИИ:

Анастасия Шлафман  
event@spbmedika.ru  
+7 (812) 775-03-41, доб. 1054



**МЕДИКА**  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ХОЛДИНГ



ФГБНУ "НИИ АГиР  
им. Д.О. Отта"

**2022**

Санкт-Петербург



**IV ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ**

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
МЕДИЦИНЫ КРИТИЧЕСКИХ  
СОСТОЯНИЙ**



**12  
—  
14  
мая**

Реклама

[www.ccm-congress.ru](http://www.ccm-congress.ru)

6–8 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА

XXVIII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

## АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



### Председатели конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ,  
академик РАН, профессор, д.м.н.,  
директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России, заведующий кафедрой  
акушерства, гинекологии, перинатологии и  
репродуктологии ФППОВ Первого Московского  
государственного медицинского университета  
им. И.М. Сеченова

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ,  
профессор, д.м.н.,  
руководитель научно-поликлинического  
отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.  
В.И. Кулакова» Минздрава России,  
президент международной общественной  
организации «Ассоциация по патологии  
шейки матки и кольпоскопии» и  
Российского общества по контрацепции

В.Н. Прилепская



### Организаторы конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»

#### При участии

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской федерации по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта (EFC)



### Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России (ул. Академика Опарина, д. 4)



### Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте  
[www.medievent.ru](http://www.medievent.ru)



Реклама

### По вопросам спонсорского участия

#### Ранская Светлана

e-mail: [pro\\_1@medievent.ru](mailto:pro_1@medievent.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)  
моб.: +7 (926) 610-23-74

### Регистрация участников

#### Скибин Николай

e-mail: [reg@medievent.ru](mailto:reg@medievent.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)  
моб.: +7 (929) 646-51-66

### Аккредитация СМИ

#### Пронина Ирина

e-mail: [pr@medievent.ru](mailto:pr@medievent.ru)  
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)  
моб.: +7 (926) 611-23-59



### Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»  
тел.: +7 (495) 721-88-66  
e-mail: [mail@medievent.ru](mailto:mail@medievent.ru)



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

**Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе**



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Реклама