

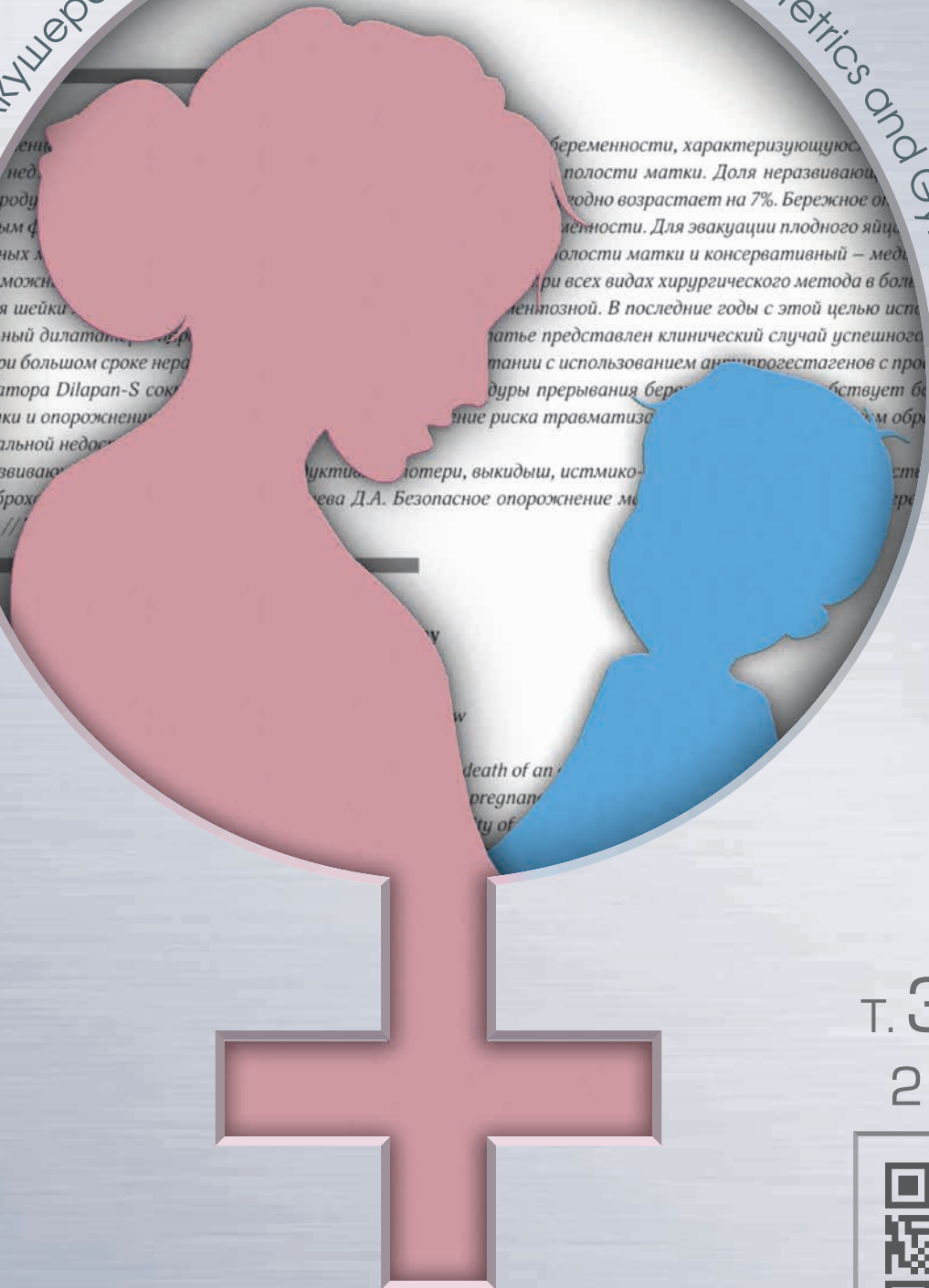
# РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of **Woman and Child Health**

• Тема номера: Акушерство и гинекология • Main topic: Obstetrics and Gynecology •

...ова, профессор И.Ю. ...  
...им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

...беременности, характеризующую...  
...полости матки. Доля неразвиваю...  
...одно возрастает на 7%. Бережное о...  
...ленности. Для эвакуации плодного яйц...  
...полости матки и консервативный – меди...  
...ри всех видах хирургического метода в боли...  
...ментозной. В последние годы с этой целью ист...  
...атье представлен клинический случай успешного...  
...тании с использованием антипрогестагенов с про...  
...дуры прерывания бере... существует бе...  
...ние риска травматиза...  
...уктив... потери, выкидыш, истмико...  
...ева Д.А. Безопасное опорожнение м...



Т. 3, №3  
2020



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна**

д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,**

professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****Бельмер Сергей Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия**Берлев Игорь Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия**Блюсс Олег**, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания**Вальский Дан**, профессор, Университетская клиника Хадасса, Иерусалим, Израиль**Виссер Джерард Х.А.**, профессор, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды**Геддес Донна**, доцент, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия**Геппе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия**Казначеева Лариса Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия**Малышкина Анна Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «Ив НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия**Мунблит Даниил**, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания**Павлова Наталия Григорьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия**Паяниди Юлия Геннадьевна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия**Ди Ренцо Жан Карло**, профессор, Университет Перуджи, Италия**Роговская Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия**Александар Стефанович**, профессор, Университет Белграда, Сербия**Тапильская Наталья Игоревна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия**Унанын Ара Леонидович**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия**Урманчеева Адилия Феттеховна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия**Шабалов Николай Павлович**, д.м.н., профессор, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия**Школьникова Мария Александровна**, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия**Эберт Андреас**, профессор, Центр женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия**EDITORIAL BOARD****Sergey V. Belmer**, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation**Igor V. Berlev**, professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation**Oleg B. Blyuss**, statistician, Queen Mary University of London, UK**Dan V. Valsky**, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel**Gerard H.A. Visser**, professor, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands**Donna M. Geddes**, associate professor, University of Western Australia, Perth, Australia**Natal'ya A. Geppe**, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation**Larisa F. Kaznacheeva**, professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation**Anna I. Malyshkina**, professor, Ministry of Health of Russian Federation, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation**Daniel B. Munblit**, honorary lecturer, Imperial College London, UK**Natalia G. Pavlova**, professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation**Julia G. Pajanidi**, "N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation**Gian Carlo Di Renzo**, professor, Universita degli Studi di Perugia, Italy**Svetlana I. Rogovskaya**, professor, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation**Aleksandar Stefanovic**, professor, University of Belgrade, Serbia**Natalia I. Tapilskaya**, professor, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation**Ara L. Unanyan**, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation**Adilia F. Uрманчеева**, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation**Nikolay P. Shabalov**, professor, S.M. Kirov Military Medical Academy, RF Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia**Maria A. Shkolnikova**, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation**Andreas D. Ebert**, professor, Practice for Women's health, Gynecology, and Obstetrics in Berlin, Germany

# PMЖ. Мать и дитя

Т.3, №3, 2020

## Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

## Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8  
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55  
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru  
URL: <https://wchjournal.com>

## главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

## шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

## медицинский редактор

М.В. Челюканова

## редактор-корректор

В.Н. Калинина

## директор по развитию

А.М. Шутая

## коммерческий директор

О.В. Филатова

## отдел рекламы

М.М. Андрианова

## дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

## отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

## техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,  
ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3  
Тираж 50 000 экз. Заказ № 286788

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.  
В связи с чем на него не распространяются требования  
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ  
«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,340

Свободная цена

Дата выхода в свет

22.12.2020



# Содержание

## ИНТЕРВЬЮ

- Дисбиоз влагалища как междисциплинарная проблема. Взгляд с позиций гинеколога и иммунолога. Методы, пути и перспективы решения (интервью с Т.Н. Бебневой и А.А. Дышковым)** ..... 157

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена**  
*Е.В. Шапошникова, М.И. Базина, М.М. Менцик, Е.В. Шагеева, Т.А. Шагеев* ..... 163

- Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования**  
*Ю.Э. Доброхотова, И.А. Лапина, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов* ..... 169

## ОБЗОРЫ

- Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему**  
*И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков, В.А. Курьянинова, А.В. Дмитриев, Л.И. Мальцева, Н.Е. Верисокина, Л.Я. Климов, Э.Н. Васильева, С.И. Малявская, А.Л. Заплатников* ..... 174

- Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани**  
*И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева* ..... 182

- Климактерический синдром. Нутрицевтический подход к лечению**  
*Л.В. Сапрыкина, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова* ..... 189

- Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta_2$ -адреномиметиками у беременных с преждевременными родами**  
*Г.Ф. Проклова, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова, Р.Е. Казаков, Э.В. Жукова, К.О. Акопов, Н.С. Трифонова* ..... 194

- Стромальный клеточный фактор роста: патоморфологический и клинический потенциал**  
*О.В. Прохорова, А.А. Олина, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль* ..... 198

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита**  
*Э.А. Маркова* ..... 205

- Лимфома Беркитта и беременность. Возможности современной медицины**  
*Т.С. Котомина, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, И.Ю. Кокоя, В.М. Трабовский, М.А. Лысенко* ..... 211

# Russian Journal of Woman and Child Health

Vol.3, N 3, 2020

**Founder**

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Infom»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>**Editor-in-chief**

Yulia E. Dobrokhotova

**Executive Editor**

Janna G. Oganezova

**Scientific Editor**

Marina V. Chelyukanova

**Proof-reader**

Vita N. Kalinina

**Director of Development**

Alexandra M. Shutaya

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

**Design**

Dmitry B. Baranov

Vladimir V. Rochev

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

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

The circulation of 50,000 copies. Order № 286788

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

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

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law No. 436-FZ  
«On Protection of Children from Information Harmful to Their  
Health and Development» do not apply to this journal.The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.Published articles are not returned  
and are the property of the editorial office.The opinion of the editorial office does not always coincide  
with the views of the authors.Full or partial reprinting of materials without the written  
permission of the editorial office is not allowed.

Open price

**Date of issue:**

December 22, 2020



# Contents

## INTERVIEW

- Vaginal dysbiosis is an interdisciplinary issue. Perspectives from a gynecologist and immunologist. Methods, options, and prospects for addressing (interview with T.N. Bebneva and A.A. Dyshkovets)** ..... 157

## ORIGINAL ARTICLES

- Course of pregnancy and delivery in women with the disorders of carbohydrate metabolism**  
*E.V. Shaposhnikova, M.I. Bazina, M.M. Mentsik, E.V. Shageeva, T.A. Shageev* ..... 163
- New prospects of the integrative therapy for polycystic ovary syndrome in women with the disorders of carbohydrate and lipid metabolism: a comparative study**  
*Yu.E. Dobrokhotova, I.A. Lapina, T.G. Chirvon, V.V. Taranov* ..... 169

## REVIEWS

- Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: state-of-the-art**  
*I.N. Zakharova, S.V. Mal'tsev, V.V. Zubkov, V.A. Kur'yaninova, A.V. Dmitriev, L.I. Mal'tseva, N.E. Verisokina, L.Ya. Klimov, E.N. Vasil'eva, S.I. Malyavskaya, A.L. Zaplatnikov* ..... 174
- Course of the pregnancy in women with connective tissue disorders**  
*I.Yu. Il'ina, A.A. Chikisheva* ..... 182
- Climacteric syndrome. A nutritional approach to treatment**  
*L.V. Saprykina, M.R. Narimanova, D.M. Ibragimova* ..... 189
- Effect of ADRB2 gene polymorphism on the efficacy and safety of tocolytic therapy with  $\beta_2$ -adrenergic agonists in preterm birth**  
*G.F. Proklova, R.A. Chilova, E.A. Sokova, R.E. Kazakov, E.V. Zhukova, K.O. Akopov, N.S. Trifonova* ..... 194
- Stromal cell-derived factor: pathological and clinical potentialities**  
*O.V. Prokhorova, A.A. Olina, G.Kh. Tolibova, T.G. Tral'* ..... 198

## CLINICAL PRACTICE

- Efficacy of metronidazole and miconazole vaginal co-formulation for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis**  
*E.A. Markova* ..... 205
- Burkitt's lymphoma and pregnancy. Advantages of today's medicine**  
*T.S. Kotomina, E.A. Baryakh, E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, I.Yu. Kokoya, V.M. Grabovskiy, M.A. Lysenko* ..... 211

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-157-162

## Дисбиоз влагалища как междисциплинарная проблема. Взгляд с позиций гинеколога и иммунолога. Методы, пути и перспективы решения

### РЕЗЮМЕ

Развитие клинической практики и лечение заболеваний в современных условиях невозможны без использования системного подхода, т. е. комплекса методов, рассматривающих организм пациента в единстве и взаимодействии его органов и систем. Системный подход довольно давно стал неотъемлемым условием успешной диагностики, лечения и профилактики многих заболеваний. Причем настолько давно, что в некоторых случаях приобрел формализованный, условный характер. В то же время узкая специализация существенно изменила суть медицинской практики, а потому наиболее сложными для лечения и профилактики являются состояния, которые требуют междисциплинарного подхода. Одной из таких проблем, дисбиозу влагалища, и была посвящена беседа корреспондента «РМЖ» с сотрудником клинко-диагностического отделения лечебно-реабилитационного отдела ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России гинекологом к.м.н. Т.Н. Бебневой и аллергологом-иммунологом ФГБУ «Поликлиника № 3» к.м.н. А.А. Дышковым.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дисбиоз влагалища, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, папилломавирусная инфекция, мукозальный иммунитет, топические иммуномодуляторы, глицирризиновая кислота.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Дисбиоз влагалища как междисциплинарная проблема. Взгляд с позиций гинеколога и иммунолога. Методы, пути и перспективы решения (интервью с Т.Н. Бебневой и А.А. Дышковым). РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):157–162. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-157-162.

## Vaginal dysbiosis is an interdisciplinary issue. Perspectives from a gynecologist and immunologist. Methods, options, and prospects for addressing

### ABSTRACT

The advances in clinical practice and the treatment for various disorders in the current context are not possible without using a systemic approach, i.e., a set of methods that view a patient with respect to the whole and, in particular, the interactions between the organs and systems. Systemic approach is a prerequisite for the successful diagnosis, treatment, and prevention of many diseases. However, this approach is used for such a long time that sometimes it becomes a formal and conditional one. Meanwhile, narrow specialization has greatly changed the essence of medical practice. Therefore, the conditions which require an interdisciplinary approach are the most complex diseases to manage and prevent. We have interviewed T.N. Bebneva, Cand. of Sci. (Med.), the gynecologist of the Clinical Diagnostic Department of the Treatment and Rehabilitation Division of the National Medical Research Center of Endocrinology, and A.A. Dyshkovets, Cand. of Sci. (Med.), the allergist of the Polyclinics No. 3, on vaginal dysbiosis.

**KEYWORDS:** vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, papillomavirus infection, mucous immunity, topical immunomodulators, glycyrrhizinic acid.

**FOR CITATION:** Vaginal dysbiosis is an interdisciplinary issue. Perspectives from a gynecologist and immunologist. Methods, options, and prospects for addressing (interview with T.N. Bebneva and A.A. Dyshkovets). Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):157–162. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-157-162.

Актуальность проблемы дисбиозов урогенитального тракта определяется не только наиболее высокой их распространенностью в практике акушера-гинеколога и неблагоприятным влиянием на течение и исход беременности, но и сложностью ее решения в рамках одной медицинской специальности.

Если рассматривать общую тенденцию в современной клинической практике, то, как правило, мы наблюдаем три основных подхода. Первый, определяемый медицинскими стандартами и федеральными рекомендациями, довольно консервативен и в большей степени опирается на лечение обострений (манифестаций) воспалительного процесса, вызванного патогенной

и условно-патогенной микрофлорой. Второй, так же как и первый, реализуется исключительно акушерами-гинекологами с привлечением средств и методов, включающих в себя лекарственные средства и пособия, направленные на нормализацию микрофлоры, химического гомеостаза слизистых оболочек, и топические иммуномодуляторы. И наконец, третий, довольно редко встречающийся подход — комплексное ведение пациентки группой специалистов (гастроэнтеролога, эндокринолога, аллерголога-иммунолога и проктолога) с учетом индивидуальных особенностей возникновения, течения заболевания и приоритета этиологических и патогенетических факторов данной группы нозологий.

Согласно мировой статистике, бактериальный вагиноз (БВ) занимает одно из первых мест среди заболеваний влагалища. Встречаемость его в популяции колеблется от 12% до 80% в зависимости от контингента обследованных женщин. Частота выявления заболевания у беременных достигает 37–40%. Та же картина характерна и для вульвовагинального кандидоза (ВВК): приблизительно 75% женщин переносят в течение жизни по крайней мере один эпизод этого заболевания, а у 40–50% из них развивается хотя бы один рецидив. Установить диагноз и провести лечение обострения — несложная задача для клинициста. Однако через некоторое время пациентка с высокой вероятностью возвращается к врачу с той же самой проблемой.

Что же является причиной длительного торпидного течения, распространенности в популяции и частого рецидивирования дисбиозов влагалища, в т. ч. и на фоне персистирующих вирусных инфекций урогенитального тракта?

С этим вопросом корреспондент «РМЖ» обратился к специалистам, занимающимся данной проблемой: сотруднику клинко-диагностического отделения лечебно-реабилитационного отдела ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России гинекологу к.м.н. Тамаре Николаевне Бебневой и аллергологу-иммунологу ФГБУ «Поликлиника № 3» к.м.н. Андрею Анатольевичу Дышковцу.

**Принято считать, что проблема дисбиоза влагалища в большинстве случаев связана с частой сменой половых партнеров, частыми половыми контактами и т. д. А что еще может быть причиной развития этой патологии?**



**Т.Н. Бебнева:** Прежде всего следует определить, что относится к дисбиозам влагалища. Этот собирательный термин включает в себя БВ, ВВК и неспецифический вагинит, который в последнее время называют аэробным вагинитом. При этом БВ занимает среди них лидирующие позиции. Одно из недавно проведенных исследований, в которое вошли 53 662 женщины, было посвящено изучению причин развития БВ.

Среди факторов риска были выделены количество половых партнеров более 4 (58% обследованных), аборт в анамнезе (53,8%). Распространенность БВ была ниже среди пациенток, которые часто меняли белье (два раза в день; 36,9%), чем среди тех, кто менял его редко (раз в 2–4 дня; 57,6%), среди женщин, которые проводили гигиенические мероприятия чаще (40,2% против 53,9%). Высокая частота вагинальных половых актов, беременность в анамнезе, курение сигарет, оральный и анальный секс увеличивали риск развития БВ. В 50% случаев БВ встречался у женщин, у которых в анамнезе уже был эпизод БВ. Повышенный риск БВ наблюдался у женщин, имеющих половые контакты с женщинами. Как видно, основной причиной все-таки являются сексуальные связи и большое число половых партнеров.

Что касается ВВК, то это мультифакторное заболевание, в развитии которого участвуют несколько компонентов: дисбаланс микробиоты влагалища, pH влагалища, гор-

мональная составляющая, сексуальная активность, предрасполагающие факторы, генетика и особенности штаммов гриба рода *Candida*. К предрасполагающим факторам следует отнести и снижение защитных сил организма. Отмечу, что после анаэробного бактериального вагиноза ВВК считается второй по распространенности вагинальной инфекцией, поражающей 75–80% женщин. Кстати, БВ и ВВК часто сочетаются, это еще раз косвенно указывает на нарушения в системе иммунной защиты слизистой оболочки влагалища. Здесь самое время передать слово иммунологу для более детального освещения причин и следствий, лежащих в основе этих нарушений.

**А.А. Дышковец:** Вполне справедливо будет утверждать, что почти во всех процессах воспалительного характера в организме человека иммунная система принимает то или иное участие. В частности, это касается и обсуждаемой нами сегодня проблемы. Говоря о БВ, клинические иммунологи рассматривают эту патологию скорее в глобальном плане, чем в узкоспециализированном.



Возникновение целого ряда заболеваний вульвы, влагалища и шейки матки, вызванных патогенной и условно-патогенной микрофлорой, но обретающих новые свойства на фоне изменений экологических и социальных условий существования человека в современном мире, — одна из серьезнейших проблем, с которыми пришлось столкнуться в конце XX — начале XXI столетия. С известной долей уверенности причинами такого положения, помимо промискуитета, можно назвать и изменчивость микроорганизмов, диагностическую и лечебную агрессию, скученность населения, протезирование функции иммунной системы вакцинами, сыворотками, гормонами, модуляторами, эволюционную неподготовленность населения к научно-технической революции, снижение качества жизни и здоровья, постарение, неполноценное питание, усиление миграционных процессов.

**Какова роль локального и системного иммунитета при воспалительных заболеваниях влагалища?**

**А.А. Дышковец:** Результаты ряда исследований дают основание считать, что хронические воспалительные заболевания вульвы, влагалища и шейки матки сопровождаются не только изменениями в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы и митохондриальной оксидативной системе, но и нарушениями биоценоза влагалища и мукозальных факторов резистентности, зависимых, в свою очередь, от микрофлоры толстого кишечника, эндокринного статуса и кровообращения в области малого таза, обеспечивающих нормальный гомеостаз этой зоны организма. Помимо нормальной микрофлоры влагалища важную роль в поддержании противоинойфекционной защиты органов репродуктивной системы женщины имеет локальный иммунитет слизистых оболочек, основным эффекторным звеном которого служит система иммуноглобулинов (Ig). Во влагалищном содержимом и в слизи цервикального канала выявлены Ig всех классов (A, G, M), однако преобладающим является IgA.

### Являются ли вирусно-бактериальные ассоциации следствием нарушений иммунной защиты или, наоборот, их причиной?

**Т.Н. Бебнева:** В настоящее время в научной среде активно изучаются и обсуждаются причины персистенции инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ). Так вот одной из причин признан БВ. Разнообразие вагинальной микробиоты влагалища в сочетании с уменьшением относительной численности *Lactobacillus spp.* — фактор риска инфицирования и персистенции ВПЧ, а также развития предрака и рака шейки матки. Считается, что сиалидазы и другие вырабатываемые условно-патогенной флорой ферменты при БВ разрушают клетки многослойного плоского эпителия, таким образом создавая условия для инфицирования и персистенции ВПЧ-инфекции. Нельзя не сказать и о таком важном моменте, как эктопия шейки матки, которая является вариантом нормы, но в то же время и очень уязвимой зоной как для бактериальной, так и для вирусной инфекции, что способствует развитию хронического цервицита и препятствует нормальной эпителизации.

Сроки эпителизации могут значительно варьировать в зависимости от эндокринного статуса, приема комбинированных оральных контрацептивов, хронических воспалительных процессов, частоты половых контактов с разными партнерами. Подростки и молодые женщины имеют большую площадь эктопии по сравнению с женщинами более позднего репродуктивного возраста, и под цилиндрическим эпителием находится большое число резервных клеток, являющихся мишенью для ВПЧ.

**А.А. Дышковец:** Следует признать, что БВ может возникать вследствие нарушений мукозального иммунитета, биоценоза влагалища и сбоя в работе оксидативной системы, а также самостоятельно стать причиной нарушений, приводящих к переходу субклинических форм персистирующих вирусных инфекций урогенитального тракта в клинические. Если мы говорим о персистирующих вирусных инфекциях, вызванных ВПЧ и герпесвирусами, то здесь ситуация гораздо сложнее, чем при бактериальной инфекции, так как данные типы вирусов имеют способность уходить из-под контроля иммунной системы. Поясню это на примере папилломавирусной инфекции.

Основными механизмами защиты организма в условиях «уклонения» ВПЧ от иммунного ответа могут быть: наличие антител (секреторный IgA — sIgA) в цервикальной слизи к основному белку капсида L1 (мукозальный иммунитет); стимуляция клеточных компонентов, участвующих в распознавании и эффекторных реакциях (адаптивный клеточный иммунитет); выработка цитокинов кератиноцитами (врожденный клеточный иммунитет).

Среди цитокинов основными являются:

- ♦ трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который является элементом обратной регуляции иммунного ответа, и прежде всего воспалительной реакции;
- ♦ фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) — один из самых важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов, включая вирусы;
- ♦ интерлейкины (IL), например IL-1, которые обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа;
- ♦ интерфероны I типа (IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ ), оказывающие цитопатический эффект, и II типа (IFN- $\gamma$ ) — обеспечивающие поляризацию иммунного ответа Th1/Th2 (Т-клеточный иммунный ответ / В-клеточный (гуморальный) ответ).

При сочетании БВ с ВПЧ-инфекцией значительно снижается вероятность естественной элиминации вирусных частиц и возрастает риск развития ассоциированной патологии, в т. ч. и экзофитных кондилом, интраэпителиальной дисплазии, плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии. При этом нарушение влагалищного микробиоценоза также может привести к активации неопластических процессов в цервиковагинальной зоне.

Большинство инфекционных агентов, способных вызывать длительное вялотекущее хроническое воспаление, «избегают» контроля иммунной системы, создавая ситуацию неполноценного иммунного ответа. Данная картина характерна для персистенции ВПЧ и вируса простого герпеса, а также вирусно-бактериальных ассоциаций. При этом не стоит забывать, что с каждым рецидивом (тех инфекций, у которых существует рецидивный сценарий) степень нарушения функций иммунной системы может нарастать. Вопрос об инфекционных ассоциациях ставился относительно инфекций, передаваемых половым путем, очень давно, как причине неэффективности антибактериальной терапии. В настоящее время появились дополнительные объяснения торпидности подобных состояний. К ним относят:

- ♦ формирование бактериально-лимфоцитарных пленок при БВ. Это один из механизмов защиты бактерий от окружающей среды, в т. ч. и иммунной системы. Биопленка — единый многоклеточный организм с присущим ему циклом развития и кооперативным поведением составляющих его особей, что координируется системой *Quorum sensing*, основанной на социальном поведении членов микробного сообщества;
- ♦ возникновение интерферонорезистентности при длительном применении системных препаратов интерферона и индукторов интерферона.

Исследования, касающиеся роли бактериальных ассоциаций, до сих пор не дают ответов на существующие и вновь возникающие вопросы.

**С учетом вышесказанного является ли основной концепцией в лечении БВ, ВВК и других дисбиотических состояний использование не только антибактериальных и противогрибковых препаратов, но и препаратов, улучшающих состояние иммунной защиты?**

**Т.Н. Бебнева:** В случае диагностики одного из вышеперечисленных дисбиозов, но при этом в сочетании с вирусной инфекцией, целесообразно после коррекции последних рекомендовать противовирусные препараты. Одним из таких препаратов является глицирризиновая кислота, которая обладает рядом эффектов: противовирусным действием на разные типы ДНК и РНК вирусов *in vitro* и *in vivo* (*Varicella zoster*; вирус простого герпеса 1 и 2 типов; цитомегаловирус, различные типы ВПЧ, в т. ч. онкогенные). Активированная глицирризиновая кислота прерывает репликацию вирусов на ранних стадиях, вызывает выход вириона из капсида, тем самым не допуская его проникновение в клетки. Кроме того, обладает противовоспалительной активностью, сочетающейся со стимулирующим влиянием на гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Важно также отметить ее регенерирующее действие, обусловленное улучшением репарации кожи и слизистых шейки матки и влагалища. Учитывая, что рецидивы БВ встречаются в 30% случаев в первые 3–6 мес. после лечения, важно понимать необходимость назначения препаратов, которые обладают вышеперечисленными свойствами.

**А.А. Дышковец:** Концепция применения системных иммуномодуляторов «по умолчанию» для БВ неприемлема. Важен дифференцированный подход и разделение средств иммунокоррекции с учетом их точек приложения и выраженности системного действия. Концепция иммунокорригирующей терапии БВ должна опираться прежде всего на комплексный подход с выделением в общем алгоритме поэтапных приоритетов этиотропного лечения, подключения к терапии смежных специалистов при появляющихся к этому объективных показаниях.

В связи с вышесказанным перед клиницистом возникают два вопроса: о необходимости коррекции и выборе метода коррекции описанных нарушений слизистых влагалища и шейки матки у пациенток с персистирующими и манифестирующими вирусными инфекциями на фоне дисбиоза влагалища. Справедливости ради стоит отметить, что многопричинность патологических процессов, возникающих параллельно или последовательно и усугубляющих течение БВ, априори обуславливает сложность выбора средств коррекции, так как по-настоящему универсальных средств с достаточным уровнем доказательности на сегодняшний день не существует. Использование средств системной иммунокоррекции требует взвешенного и обоснованного подхода. Большинство иммуномодуляторов для парентерального и энтерального приема имеют ряд существенных ограничений и недостаточную доказательную базу по вышесказанным нозологиям. Поэтому в большинстве случаев целесообразно использовать лекарственные средства топической направленности, т. е. действующие непосредственно в очаге воспаления, а применение системных средств тщательно обосновывать.

В настоящее время принято выделять следующие группы топических лекарственных средств.

1. *Биотерапевтические препараты:* биомассы лакто- или бифидобактерий в активном или лиофилизированном состоянии (ацилакт, лактобактерин, бифидумбактерин, бифидин). Ограничением биотерапевтических препаратов, используемых в настоящее время в акушерстве и гинекологии для коррекции состояния микрофлоры влагалища, является то, что они содержат штаммы бифидобактерий или лактобактерий, выделенные из кишечника людей. При попадании в нехарактерную для их обитания нишу (влагалище) эти микроорганизмы, обладающие слабой адгезивной активностью по отношению к вагинальным эпителиоцитам, не в состоянии прижиться там на продолжительное время.
2. *Комбинированные препараты,* например гель с молочной кислотой и метронидазолом. Однако при их использовании корректируются лишь нарушения в оксидативной системе и частично в микробиоте, а применение ограничено во времени.
3. *Монопрепараты с комплексным действием.* Активированная глицирризиновая кислота (спрей Эпигинт) нормализует локальное соотношение цитокинов Th1 и Th2, снижает уровень IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  до оптимальных значений, повышает содержание IL-4, IL-10, уменьшает концентрацию IgG и увеличивает концентрацию IgA и IgM, оказывает противовирусное действие (прерывает репликацию вируса на ранней стадии и потенцирует выход вири-

она из капсида) и противовоспалительное действие (тормозит выброс кининов и простагландина). Применение практически не имеет ограничений по длительности и не зависит от фазы воспаления. Хорошо комбинируется с препаратами других групп вплоть до синергетического эффекта. Регенерирующее действие обеспечивает восстановление целостности слизистой и ее функциональной активности. Средство показано как для лечения, так и для профилактики рецидивов генитальных инфекций.

#### 4. *Топические иммуномодуляторы:*

а) цитокиновые: суперлимф (стандартизированный комплекс цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , фактора ингибирующего миграцию фагоцитов, трансформирующего фактора роста). Усиливает функциональную активность макрофагов и пролиферативную активность фибробластов, активирует выход лизосомальных ферментов. Однако максимальную эффективность он проявляет лишь в присутствии вирусного или бактериального агентов, а также не показан для профилактического применения;

б) интерфероны: генферон и виферон (интерферон альфа-2b). Подавляют репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность;

в) синтетические, например полиоксидоний (суппозитории). Эффект препарата обеспечивается прямой активацией фагоцитов и естественных киллеров, а также стимуляцией антителообразования.

Две последние подгруппы препаратов правильнее было бы отнести к условно-топическим препаратам, так как ввиду особенностей механизма действия их эффекты не могут быть строго ограничены зоной слизистой оболочки.

Выше приведены лишь основные группы препаратов. И список этот постоянно пополняется. Еще раз отметим, что речь идет о топических лекарственных средствах, почти не имеющих ограничений в применении там, где системные иммуномодуляторы противопоказаны.

Из системных препаратов узкой направленности перспективны в использовании лечебные вакцины. В прошлом довольно эффективными показали себя солкотриховак и уросолкотриховак. Из современных — мукозальная вакцина, способствующая продукции антигенспецифического IgA слизистой оболочки и IgG крови на уровнях, способных вызывать эффективную иммунную индукцию (пока это только экспериментальные разработки и результаты клинических испытаний еще недоступны).

При выборе препаратов для лечения БВ необходимо строго обосновывать назначение системных иммуномодуляторов, режим дозирования и длительность применения, а также учитывать показания и доказанную эффективность применения этой группы препаратов. При обследовании пациенток с БВ следует обязательно уточнять частоту и длительность использования иммуномодуляторов, которые, возможно, назначались ранее, но по другим показаниям.

Важная особенность топических иммуно- и биопрепаратов заключается в том, что их можно назначать как с профилактической, так и с лечебной целью. Длительность их применения обусловлена лишь эффективностью



и клиническими показаниями. Более широкие показания и хорошая сочетаемость с препаратами других групп делают топические иммуномодуляторы приоритетными при хроническом воспалении. Низкий риск возникновения нежелательных эффектов со стороны системного иммунного ответа, других органов и систем, чувствительных к регуляторам воспаления, ставит эти препараты в ряд средств с высоким индексом безопасности.

На сегодняшний день ситуация с выбором препаратов осложняется тем, что не существует стандартизированной общепринятой и общедоступной методики оценки состояния мукозального иммунитета влагалища. Современные разработки, такие, например, как «Способ оценки состояния мукозального иммунитета при урогенитальной инфекции у беременных», остаются лишь научными разработками. Проблемой является даже простое определение IgA в вагинальной слизи, не говоря уже о стандартном методе оценки микробиоты влагалища. Споры о «золотом стандарте» оценки БВ ведутся по настоящее время. Клинические критерии БВ (критерии Амсея), микроскопический метод с оценкой баллов по Nugent, микроскопический метод в соответствии со шкалой Ison — Нау являются косвенными, оставляют много неразрешенных вопросов и применяются с неодинаковой частотой в разных медицинских сообществах. Новые молекулярные технологии, такие как пиросеквенирование, MALDI-TOF масс-спектрометрия, техники ДНК-микрочипов, являются более перспективными для изучения микрофлоры влагалища в норме и при патологии, но они малодоступны для обычного клинициста.

В заключение еще раз хотелось бы акцентировать внимание на том, что эффективное лечение дисбиотических состояний влагалища на современном этапе, безусловно, невозможно без комплексного подхода: патогенетического медикаментозного лечения с учетом фазы течения заболевания, изменения режима и рациона питания, образа жизни и половых отношений. Особое внимание следует уделять ведению и контролю периода реабилитации, профилактике повторных обострений.

#### Благодарность

Редакция благодарит компанию «Инвар» за помощь в организации и проведении интервью.

#### Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC “Invar” for the assistance to organize and manage the interview.

#### Список рекомендуемой литературы

1. Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017;19(5):4–9. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.4-9.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Боровиков И.О., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Булгакова В.П. Место активированной глицирризиновой кислоты в лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Медицинский совет. 2017;(2):116–121. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-116-121.
4. Воропаева Е.А., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Место микробиотопов и иммуноглобулинов влагалища в диагностике и оценке эффективности лечения уреоплазмоза у женщин: Методические рекомендации. М.; 2005.
5. Зарубаев В.В., Аникин В.Б., Смирнов В.С. Противовирусная активность глицерретовой и глицирризиновой кислоты. Инфекция и иммунитет. 2016;6(3):199–206. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-199-206.



Реклама



**Эпиген**  
Интим  
спрей

**Забота о здоровье  
каждой женщины**

ООО «Инвар», 127473, г. Москва,  
ул. Краснопролетарская, 16, стр. 2, этаж 4, пом. I, комн. № 1  
Тел.: +7 (495) 544-51-54, [www.invar.ru](http://www.invar.ru), [www.epigen.ru](http://www.epigen.ru)

6. Земсков А.М., Есауленко И.Э., Черешнев В.А. и др. Курс лекций по клинической иммунофизиологии. Воронеж: Ритм; 2017.
7. Иммуноагрессивное действие эколого-гигиенических факторов. Под ред. А.И. Потапова. М.: Медицина; 2011.
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2011.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008.
10. Кононова И.Н. Интегральная оценка цервику-вагинального микробиома и мукозального иммунитета у пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (обзор литературы). Вестник уральской медицинской академической науки. 2015;4:126–132.
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019;13(2):132–154. DOI: 10.17749/23137347.2019.13.2.132-154.
12. Медицинская вирусология: руководство. Под ред. Д.К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.
13. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М. Бактериальные сообщества, формирующие микробиосистему влагалища в норме и при бактериальном вагинозе. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(6):30–43. DOI: 10.17816/JOWD66630-43.
14. Огризко И.Н., Семенов Д.М. Распространенность и клинические формы эктопии шейки матки среди женщин репродуктивного возраста. Вестник ВГМУ. 2013;3(12):72–77.
15. Прилепская В.Н., Рудакова Е.Б., Кононов А.В. Эктопия и эрозия шейки матки. М.: МЕДпресс-информ; 2002.
16. Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Особенности изменений вагинального биотопа при различном течении герпесвирусной инфекции во время беременности. Иммунология. 2017;38(2):96–100. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-96-100.
17. Хайтов Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. Иммунотерапия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
18. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. Int J Microbiol. 2017;2017:4919404. DOI: 10.1155/2017/4919404.
19. Dadar M., Tiwari R., Karthik K. et al. Candida albicans — biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control — an update. Microb Pathog. 2018;117:128–138. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.028.
20. Decena D.C.D., Co J.T., Manalastas R.M. et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Res. 2006;32(2):243–251. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2006.00383.x.
21. Deorukhkar S.C., Saini S., Mathew S. Non-albicans Candida Infection: An Emerging Threat. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2014;2014:615958. DOI: 10.1155/2014/615958.
22. Hiroshi K. Daj M. patent application 2012140064/15, 01.03.2011 "Medicinal antigen carrier enabling transmucosal and transdermal administration, method of mucosal immunity induction, mucosal vaccine andrelated drug delivery system".
23. Li X.-D., Wang C.C., Zhang X.J. et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(9):1525–1532. DOI: 10.1007/s10096-014-2103-1.
24. Mazzulli T., Simor A.E., Low D.E. Reproducibility of interpretation of Gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis. J Clin Microbiol. 1990;28(7):1506–1508.
25. Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2018;97(5):321–329. PMID: 29671516.
3. Borovikov I.O., Kucenko I.I., Kravcova E.I., Bulgakova V.P. The place of "Epigen spray" in the treatment and prevention HPV-associated lesions of the cervix. Meditsinskiy sovet. 2017;(2):116–121 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-116-121.
4. Dadar M., Tiwari R., Karthik K. et al. Candida albicans — biology, molecular characterization, pathogenicity, and advances in diagnosis and control — an update. Microb Pathog. 2018;117:128–138. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.02.028.
5. Decena D.C.D., Co J.T., Manalastas R.M. et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Res. 2006;32(2):243–251. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2006.00383.x.
6. Deorukhkar S.C., Saini S., Mathew S. Non-albicans Candida Infection: An Emerging Threat. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2014;2014:615958. DOI: 10.1155/2014/615958.
7. Hiroshi K. Daj M. patent application 2012140064/15, 01.03.2011 "Medicinal antigen carrier enabling transmucosal and transdermal administration, method of mucosal immunity induction, mucosal vaccine andrelated drug delivery system".
8. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections: A guide for physicians. St. Petersburg: SpetsLit; 2011 (in Russ.).
9. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb: Foliant; 2008 (in Russ.).
10. Khaitov R.M., Ataullakhanova R.I., Shulzhenko A.E. Immunotherapy. A guide for doctors. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
11. Khaitov R.M., Ilyina N.I. eds. Allergology and Immunology: National Guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russ.).
12. Kononova I.N. Integral assessment cervico vaginal microbiome and mucosal immunity in patient with cervical intraepithelial dysplasia (review). Journal of Ural Medical Academic Science. 2015;4:126–132 (in Russ.).
13. Li X.-D., Wang C.C., Zhang X.J. et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(9):1525–1532. DOI: 10.1007/s10096-014-2103-1.
14. Lvov D.K., ed. Medical Virology: A Manual. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2008 (in Russ.).
15. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J. Kh. et al. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2019;13(2):132–154 (in Russ.). DOI: 10.17749/23137347.2019.13.2.132-154.
16. Mazzulli T., Simor A.E., Low D.E. Reproducibility of interpretation of Gram-stained vaginal smears for the diagnosis of bacterial vaginosis. J Clin Microbiol. 1990;28(7):1506–1508.
17. Nazarova V.V., Shipitsyna E.V., Shalepo K.V., Savicheva A.M. Bacterial communities forming the vaginal micro-ecosystem in norm and in bacterial vaginosis. Journal of obstetrics and women's diseases. 2017;66(6):30–43 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD66630-43.
18. Ogrizko I.N., Semenov D.M. Prevalence and clinical forms of cervical ectopia among women of reproductive age. Vestnik VGMU. 2013;3(12):72–77 (in Russ.).
19. Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2018;97(5):321–329. PMID: 29671516.
20. Potapov A.I. ed. Immunoaggressive action of ecological and hygienic factors. M.: Medicine; 2011 (in Russ.).
21. Prilepskaya V.N., Rudakova E.B., Kononov A.V. Ectopia and cervical erosion. M.: MEDpress-inform; 2002 (in Russ.).
22. Savchenko T.N., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S. et al. Peculiarities of changes in the vaginal biotope for various herpes virus infection during pregnancy. Immunologiya. 2017;38(2):96–100. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-2-96-100.
23. Voropaeva E.A., Afanasyev S.S., Aleshkin V.A. The place of vaginal microbiotopes and immunoglobulins in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of ureaplasmosis in women: Methodical recommendations. M.; 2005 (in Russ.).
24. Zarubae V.V., Anikin V.B., Smirnov V.S. Antiviral activity of glycirrhetic and glycirrhizic acids. Russian Journal of Infection and Immunity. 2016;6(3):199–206 (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-199-206.
25. Zemskov A.M., Esaulenko I.E., Chereshev V.A. et al. A course of lectures on clinical immunophysiology. Voronezh: Rhythm; 2017 (in Russ.).

### Recommended reading materials

1. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix. Complex therapy options. Gynecology. 2017;19(5):4–9 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696\_19.5.4-9.
2. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. Int J Microbiol. 2017;2017:4919404. DOI: 10.1155/2017/4919404.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168

## Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена

Е.В. Шапошникова<sup>1</sup>, М.И. Базина<sup>1</sup>, М.М. Менцик<sup>2</sup>, Е.В. Шагеева<sup>2</sup>, Т.А. Шагеев<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия<sup>2</sup>КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** нарушения углеводного обмена — одно из частых осложнений беременности, сопровождающееся увеличением частоты нежелательных исходов для матери и плода/новорожденного. Соблюдение соответствующих клинических рекомендаций по выявлению нарушений углеводного обмена, ведению беременности и родов направлено прежде всего на снижение риска осложнений.

**Цель исследования:** оценить распространенность нарушений углеводного обмена, проанализировать особенности течения беременности, родов, сроки родоразрешения и перинатальные исходы за период 2017–2019 гг.

**Материал и методы:** проанализированы истории родов 1188 пациенток с нарушениями углеводного обмена, находившихся на этапе дородовой госпитализации и родоразрешенных в родильном доме.

**Результаты исследования:** в структуре нарушений углеводного обмена на протяжении последних трех лет лидирующее положение занимает гестационный сахарный диабет, доля которого с 2017 по 2019 г. выросла в 1,7 раза, с 11,4 до 19,8% (отношение рисков (ОР) 0,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,67;  $p < 0,001$ ). Наиболее частым сопутствующим экстрагенитальным заболеванием было ожирение — в 46,8% случаев. За анализируемый период у пациенток с нарушением углеводного обмена отмечено снижение частоты умеренной преэклампсии в 1,8 раза, с 11,6 до 6,3% (ОР=1,8; 95% ДИ 1,19–2,88;  $p=0,01$ ), и диабетической фетопатии в 2 раза, с 21,9 до 10,8% (ОР=0,5; 95% ДИ 0,36–0,68;  $p < 0,001$ ). Полноценно проведенные исследования и наблюдение за пациентками позволили снизить потребность в операции кесарева сечения на 11,5%, с 54,1 до 42,6% (ОР=1,3; 95% ДИ 1,11–1,46;  $p=0,002$ ), основным показанием к которой у данной группы пациенток является наличие диабетической фетопатии.

**Заключение:** своевременная диагностика нарушений углеводного обмена и правильно выбранная тактика ведения приводят к снижению частоты осложнений и создают условия для влагалищного родоразрешения при доношенном сроке.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, гестационный сахарный диабет, нарушения углеводного обмена, глюкозотолерантный тест, родоразрешение, перинатальные исходы.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Шапошникова Е.В., Базина М.И., Менцик М.М. и др. Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):163–168. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168.

## Course of pregnancy and delivery in women with the disorders of carbohydrate metabolism

E.V. Shaposhnikova<sup>1</sup>, M.I. Bazina<sup>1</sup>, M.M. Mentsik<sup>2</sup>, E.V. Shageeva<sup>2</sup>, T.A. Shageev<sup>1</sup><sup>1</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation<sup>2</sup>I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20, Krasnoyarsk, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** disorders of carbohydrate metabolism are one of the common complications of pregnancy associated with the increasing rate of adverse maternal and neonatal outcomes. The introduction of the guidelines-based approaches to the diagnosis of these conditions and the management of pregnancy and childbirth aims to reduce the risks of these complications.

**Aim:** to assess the prevalence of the disorders of carbohydrate metabolism and to analyze the course of pregnancy and childbirth, and perinatal outcomes in 2017–2019.

**Patients and Methods:** case records of 1,188 women with the disorders of carbohydrate metabolism who were admitted to a maternity hospital and gave birth were analyzed.

**Results:** over the last 3 years, gestational diabetes ranks 1<sup>st</sup> among the disorders of carbohydrate metabolism. Its percentage increased by 1.7 times, i.e., from 11.4% to 19.8% (OR=0.6, 95% CI 0.51–0.67;  $p < 0.001$ ). The most common extragenital comorbidity was obesity (46.8%). During the analyzed period, a 1.8-fold reduction (from 11.6% to 6.3%) in the rate of moderate preeclampsia (OR=1.8, 95% CI 1.19–2.88,  $p=0.01$ ) and a 2-fold reduction (from 21.9% to 10.8%) in the rate of diabetic fetopathy (OR=0.5, 95% CI 0.36–0.68,  $p < 0.001$ ) were observed. Careful examinations and follow-up allowed for the reduction in the rate of C-section by 11.5%, i.e., from 54.1% in 2017 to 42.6% in 2019 (OR=1.3, 95% CI 1.11–1.46,  $p=0.002$ ). Meanwhile, the major indication to C-section in these women is diabetic fetopathy.

**Conclusions:** early diagnosis of the disorders of carbohydrate metabolism and adequate management provide the reduction in the rate of complications and the conditions for vaginal delivery in full-term pregnancy.

**KEYWORDS:** pregnancy, gestational diabetes, disorders of carbohydrate metabolism, glucose tolerance test, delivery, perinatal outcomes.

**FOR CITATION:** Shaposhnikova E.V., Bazina M.I., Mentsik M.M. et al. Course of pregnancy and delivery in women with the disorders of carbohydrate metabolism. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):163–168. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168.

## ВВЕДЕНИЕ

К особенностям современного портрета беременной относят увеличение среднего возраста первородящих и, как следствие, увеличение доли беременных с экстрагенитальными заболеваниями, что неизбежно влечет за собой рост частоты осложнений и вынужденного досрочного родоразрешения [1].

Нарушения углеводного обмена — одно из частых осложнений беременности, диагностируемых в настоящее время. В современном акушерстве под термином «гестационный сахарный диабет» (ГСД) понимают заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета (СД) [2, 3].

Распространенность ГСД, по данным отечественных и зарубежных авторов, варьирует от 2 до 14% [2, 4, 5], а в некоторых исследованиях достигает 24,2% [6], в зависимости от региона, критериев диагностики данного осложнения, наличия сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и предрасположенности к СД.

Своевременное выявление осложнений беременности важно и в медико-социальном аспекте, так как ГСД в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности для матери и плода/новорожденного, а также является фактором риска развития ожирения, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и у потомства в будущем [7, 8].

В практической работе акушеры-гинекологи, эндокринологи, терапевты с 2014 г. следуют клиническим рекомендациям по диагностике, ведению и родоразрешению беременных с выявленным нарушением углеводного обмена, которые определяют, что обследованию для выявления ГСД подлежат все беременные независимо от факторов риска [2]. Правильное двухэтапное проведение скрининга позволяет выявить осложнение гестационного процесса и оптимизировать ведение беременной, обеспечивая родовую госпитализацию в 37–38 нед. для решения вопроса о родоразрешении в сроке 38–39 нед. с целью улучшения перинатального исхода [2, 3, 9]. То обстоятельство, что в регионах внедрены новые подходы к правильному проведению рутинного скрининга, ведению беременности и родоразрешению требует большего внимания и усилий, определило актуальность нашего исследования.

**Цель исследования:** оценить распространенность нарушений углеводного обмена, проанализировать особенности течения беременности, родов, сроки родоразрешения и перинатальные исходы за период 2017–2019 гг.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано 7307 историй родов, прошедших в КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона» в период с января 2017 г. по декабрь 2019 г.

Для выявления сопутствующей коморбидной патологии проводилось обследование всех беременных, которое включало: сбор анамнеза, объективное исследование органов и систем, консультации специалистов (эндокринолога, окулиста, терапевта), электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое сканирование печени, почек, щитовидной железы. Оценка состояния плода включала наружное акушерское, а также инструментальное обследование: ультразвуковое исследование плода и фетометрию во II и III триместрах, доплерографию, кардиотокографию.

Критерием включения беременных в исследование было наличие диагноза СД 1 или 2 типа, а также ГСД, выставленного на основании двухэтапного скрининга: определения гликемии после первого обращения беременной в женскую консультацию и проведения перорального глюкозотолерантного теста в сроки 24–28 нед., максимально до 32 нед. [2].

В ходе исследования оценивали динамику частоты акушерских и перинатальных осложнений, программированных родов, числа родов в зависимости от способа родоразрешения и данных клинического осмотра новорожденного.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные показатели представляли в виде абсолютных и относительных показателей. Взаимосвязь между парами качественных признаков изучали путем анализа парных таблиц сопряженности с вычислением критерия Пирсона ( $\chi^2$ ). Относительный риск (ОР) определяли для сравнения риска развития осложнений. Если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал 1, то различия между группами по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми с вероятностью ошибки 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили истории 1188 пациенток, находившихся на этапе дородовой госпитализации в акушерском отделении патологии беременности. Средний возраст пациенток составил  $29,6 \pm 4,8$  года. По данным, полученным в ходе исследования, в структуре родоразрешения количество родов в группе пациенток с нарушениями углеводного обмена увеличилось в 1,7 раза, с 13,2% (329/2497) в 2017 г. до 21,8% (544/2490) в 2019 г. (ОР=0,6; 95% ДИ 0,53–0,68;  $p < 0,001$ ). В структуре СД на протяжении последних трех лет лидирующее положение занимает ГСД, число родов с которым у женщин в общем количестве родов за год увеличилось в 1,7 раза, с 11,4% (284/2497) в 2017 г. до 19,8% (494/2490) в 2019 г. (ОР=0,6; 95% ДИ 0,51–0,67;  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Ведение беременности и родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена требует от акушера-гинеколога, эндокринолога, терапевта особого внимания, поскольку при дообследовании часто выявляются сопутствующие экстрагенитальные заболевания, нередко в различных сочетаниях. Так, в 2019 г. наиболее часто встречаемым сопутствующим экстрагенитальным заболеванием в этой категории было ожирение — 46,8% (255/544) случаев. Соответствующая тенденция наблюдается на протяжении последних лет, причем в структуре пациенток с избыточной массой тела более чем у половины женщин выявляются выраженные формы ожирения. Так, ожирение 2–3-й степени встречалось в 53,3% (82/154), 69,5% (91/131) и 55,3% (141/255) случаев в 2017, 2018 и 2019 гг. соответственно. В структуре сопутствующей экстрагенитальной патологии сохраняется высокий удельный вес анемии — 45,9% (250/544) в 2019 г., несколько увеличилась доля пациенток с гипертонической болезнью — на 1,2%, с 12,8% (42/329) в 2017 г. до 14% (78/544) в 2019 г. (ОР=0,89; 95% ДИ 0,63–1,26;  $p = 0,51$ ) (табл. 2).

Пациентки с нарушениями углеводного обмена представляют собой группу высокого риска, течение беременности и родов у которых ассоциируется

**Таблица 1.** Частота родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена (2017–2019 гг.)

**Table 1.** Childbirths in women with the disorders of carbohydrate metabolism in 2017–2019

Показатель Parameter	2017 г.		2018 г.		2019 г.		p*
	Абс. / N	%	Абс. / N	%	Абс. / N	%	
Общее количество родов / Childbirths, total	2497	100	2320	100	2490	100	-
Количество родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена Childbirths in women with carbohydrate metabolism disorders	329	13,2	315	13,6	544	21,8	<0,001
<b>СД 1 типа / Type 1 diabetes</b>	31	1,2	25	1,1	25	1	0,005
<b>СД 2 типа / Type 2 diabetes</b>	14	0,6	19	0,8	25	1	0,81
<b>ГСД / Gestational diabetes</b>	284	11,4	271	11,7	494	19,8	<0,001

**Примечание.** \* p — статистическая разница между группами пациенток, родоразрешенных в 2017 и 2019 гг. (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

**Note.** \* p is the difference between women who gave birth in 2017 and 2019 (Pearson's chi-squared test).

**Таблица 2.** Частота сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у женщин с нарушениями углеводного обмена (2017–2019 гг.)

**Table 2.** The occurrence of extragenital comorbidities in women with the disorders of carbohydrate metabolism in 2017–2019

Заболевание Disease	2017 г. (n=329)		2018 г. (n=315)		2019 г. (n=544)		p*
	Абс. / N	%	Абс. / N	%	Абс. / N	%	
Гипертоническая болезнь / Hypertension	42	12,8	31	9,8	78	14	0,51
Вегетососудистая дистония / Vegetovascular dystonia	52	15,8	41	13	56	10	0,02
Анемия / Anemia	160	48,6	168	53,3	250	45,9	0,44
Варикозная болезнь / Varicosity	34	10,3	38	12,1	97	17,8	0,003
Ожирение / Obesity	154	46,8	131	41,5	255	46,8	0,98
<b>1-й степени / Stage 1</b>	72	21,9	40	12,7	114	20,9	0,75
<b>2-й степени / Stage 2</b>	47	14,3	60	19	74	13,6	0,79
<b>3-й степени / Stage 3</b>	135	10,6	31	9,8	67	12,3	0,46

**Примечание.** \* p — статистическая разница между группами пациенток, родоразрешенных в 2017 и 2019 гг. (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

**Note.** \* p is the difference between women who gave birth in 2017 and 2019 (Pearson's chi-squared test).

с риском развития перинатальных и акушерских осложнений. Как показал анализ структуры осложнений беременности у женщин с нарушениями углеводного обмена за 2017–2019 гг., частота наиболее распространенного перинатального осложнения — диабетической фетопатии — имеет тенденцию к снижению, что обусловлено правильным проведением рутинного скрининга и своевременной диагностикой нарушений углеводного обмена, наблюдением и выбором оптимального срока и метода родоразрешения [2, 3] в группе пациенток 2018–2019 гг. Так, признаки диабетической фетопатии стали выявляться в 2 раза реже: 10,8% (59/544) в 2019 г. против 21,9% в 2017 г. (72/329) (OR=0,5; 95% ДИ 0,36–0,68; p<0,001). Отмечено снижение частоты умеренной преэклампсии в 1,8 раза, с 11,6% (38/329) в 2017 г. до 6,3% (34/544) в 2019 г. (OR=1,8; 95% ДИ 1,19–2,88; p=0,01) (табл. 3).

Согласно полученным данным, число преждевременных родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена уменьшилось на 7,5%, с 11,9% (39/329) в 2017 г. до 4,4% (24/544) в 2019 г. (OR=2,7; 95% ДИ 1,65–4,39; p<0,001) и явилось следствием своевременного поставленного диагноза и правильно выбранной тактики ведения. Количество программированных родов увеличилось в 3,8 раза, с 10,3% (34/329) в 2017 г. до 39,2% (213/544) в 2019 г. (OR=0,4; 95% ДИ 0,26–0,52; p<0,001), что позволило снизить процент операций кесарева сечения на 11,5%, с 54,1% (178/329) в 2017 г. до 42,6% (232/544) в 2019 г. (OR=1,3; 95% ДИ 1,11–1,46; p=0,002), основным показанием к ко-

торым у данной группы пациенток является диабетическая фетопатия (табл. 4).

Среди наиболее частых осложнений при владалищем родоразрешении были преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и слабость родовой деятельности, что обусловлено осложнениями и несформированностью пояса соприкосновения, а также развитием аномалий сократительной деятельности матки (многоводие, макросомия плода). Так, отмечено снижение частоты ПРПО на 12,5%, с 29,8% (45/151) до 17,3% (54/312) (OR=1,7; 95% ДИ 1,22–2,43; p=0,003), слабости родовой деятельности на 0,3%, с 1,3% (2/151) до 1,0% (3/312) (OR=1,4; 95% ДИ 0,23–8,16; p=0,72) в 2017 г. и 2019 г. соответственно, что является следствием меньшей встречаемости макросомии плода в группе исследования. Все дети, рожденные в 2019 г., были живыми.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приоритетными задачами системы здравоохранения Красноярского края в рамках оказания помощи женщинам в период беременности, родов и послеродовом периоде в настоящее время являются: улучшение демографической ситуации, повышение качества оказания медицинской помощи в целях снижения частоты осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов.

По данным, полученным в ходе исследования, в 2017–2019 гг. отчетливо просматривается тенденция к уменьшению количества родов: в 2017 г. — 2497, в 2018 г. — 2320 (на

**Таблица 3.** Частота осложнений беременности у женщин с нарушениями углеводного обмена (2017–2019 гг.)**Table 3.** The occurrence of the complications of pregnancy in women with the disorders of carbohydrate metabolism in 2017–2019

Осложнение Complications	2017 г. (n=329)		2018 г. (n=315)		2019 г. (n=544)		p*
	Абс./ N	%	Абс./ N	%	Абс./ N	%	
Диабетическая фетопатия / Diabetic fetopathy	72	21,9	61	19,4	59	10,8	<0,001
Задержка роста плода / Intrauterine growth restriction	9	2,7	9	2,9	19	3,5	0,54
Гемодинамические нарушения 1А, 1Б / Hemodynamic disorders 1A, 1B	15	4,6	7	2,2	22	4	0,72
Хроническая гипоксия плода / Chronic fetal hypoxia	17	5,2	16	5,1	22	4	0,44
Многоводие / Hydramnios	18	5,5	27	8,6	29	5,3	0,93
Гестационная гипертензия / Gestational hypertension	18	5,5	26	8,3	46	8,5	0,10
Презклампсия: / Preeclampsia: умеренная / moderate тяжелая / severe	38	11,6	41	13	35	6,4	0,01
	38	11,6	37	11,7	34	6,3	0,01
	–	–	4	1,3	1	0,1	0,44
Истмико-цервикальная недостаточность / Cervical insufficiency	15	1,5	18	5,7	22	4	0,72

Примечание. \* p — статистическая разница между группами пациенток, родоразрешенных в 2017 и 2019 гг. (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Note. \* p is the difference between women who gave birth in 2017 and 2019 (Pearson's chi-squared test).

**Таблица 4.** Исход беременности у женщин с нарушениями углеводного обмена (2017–2019 гг.)**Table 4.** Pregnancy outcome in women with the disorders of carbohydrate metabolism in 2017–2019

Исход Outcome	2017 г. (n=329)		2018 г. (n=315)		2019 г. (n=544)		p*
	Абс./ N	%	Абс./ N	%	Абс./ N	%	
Срочные роды / Childbirth, full-term	290	88,1	295	93,6	520	95,6	<0,001
Преждевременные роды / Childbirth, premature	39	11,9	20	6,4	24	4,4	<0,001
Программированные роды / Programmed childbirth	34	10,3	79	25,1	213	39,2	<0,001
Влагалищное родоразрешение / Vaginal delivery	151	45,9	167	53	312	57,4	0,002
Кесарево сечение / C-section	178	54,1	148	47	232	42,6	0,002
Родилось детей живыми / Alive babies	328	99,7	315	100	544	100	0,2

Примечание. \* p — статистическая разница между группами пациенток, родоразрешенных в 2017 и 2019 гг. (критерий Пирсона  $\chi^2$ ).

Note. \* p is the difference between women who gave birth in 2017 and 2019 (Pearson's chi-squared test).

177 (21,7%) родов меньше, чем в 2017 г.), в 2019 г. — 2490. Уменьшение количества родов не противоречит сложившейся демографической ситуации в Красноярском крае, где общий коэффициент рождаемости снизился на 0,8, с 12,4 в 2017 г. до 11,6 в 2018 г. на 1000 населения [10]. В 2019 г. этот показатель составил 10,5 (-1,9) на 1000 населения. Для сравнения: коэффициент рождаемости по Российской Федерации — 11,0, по Сибирскому федеральному округу — 10,4 (2019 г.). Таким образом, коэффициент рождаемости в регионе остается высоким и является результатом выполнения национального проекта «Здоровье» — приоритетного направления государственной социальной политики.

Удельный вес беременных с нарушениями углеводного обмена в настоящее время растет, они занимают ведущую позицию в структуре пациенток с акушерской и соматической патологией и заслуживают самого пристального внимания со стороны врачей — акушеров-гинекологов, эндокринологов, терапевтов и неонатологов [9, 11]. На территории РФ в течение последних пяти лет заболеваемость СД, осложнившим течение родов и послеродового периода, увеличилась в 4,3 раза (в 2014 г. — 14,1, в 2018 г. — 60,64 на 1000 родов) [12]. Выявленный рост частоты развития ГСД обусловлен не только введением в практику клинических рекомендаций по диагностике, ведению и родоразрешению беременных с выявленным нарушением углеводного обмена, но и увеличением возраста женщин,

вступающих в беременность, распространенностью ожирения, гипертензивных расстройств и СД 2 типа в популяции в целом [13, 14].

Согласно данным по РФ, за последние 10 лет распространенность ожирения в России удвоилась, в настоящее время им в стране страдают около 25% молодых женщин [13]. Прегравидарное ожирение является одним из основных факторов риска развития ГСД. Так, J. Balani et al. диагностировали ГСД у 24% (72/302) пациенток с ожирением [15]. В работе [4] ГСД выявлен в 17,2% случаев (11/72) у женщин репродуктивного возраста, имевших дисфункцию гипоталамуса и метаболические нарушения в пубертатном периоде. В свою очередь, ГСД считается предвестником и маркером СД 2 типа [16].

Среди основных осложнений течения беременности при нарушениях углеводного обмена выделяют угрозу прерывания беременности, которая встречается у 30–50% пациенток, многоводие (10–36%), гипертензивные расстройства (18–65%) [17–20], что несколько выше либо совпадает с полученными нами данными. Так, многоводие в нашем исследовании имело место у 5,3–8,6% пациенток, а гестационная гипертензия и преэклампсия диагностированы у 14,9–21,3% женщин.

Гипергликемия у матери приводит к диабетической фетопатии/макросомии плода, которая на фоне ГСД встречается в 25–42% случаев против 8–14% случаев

в общей популяции [20–22]. В исследовании Н.В. Боровик и соавт. [23] показано, что при использовании новых российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГСД [2] частота макросомии составила 17% (85/500) и была достоверно ниже, чем в группе, где наблюдение пациенток велось в соответствии с более ранними регламентирующими документами — 32% (32/100) ( $p=0,038$ ), что не противоречит данным, полученным в нашем исследовании: в среднем 17,4% за 2017–2019 гг.

Возможность ведения родов *per vias naturales* обеспечивается своевременной госпитализацией и родоразрешением не позднее 38–39 нед. беременности [2]. Сахарный диабет не является показанием к досрочному родоразрешению и операции кесарева сечения, однако при наличии осложненный вопрос решается в пользу оперативного родоразрешения. Частота кесарева сечения у беременных с нарушениями углеводного обмена, по данным исследования, составила 42,6% (2019 г.), по данным литературы — варьирует в пределах 28,8–46,6%, основными показаниями к кесареву сечению выступают макросомия, клинически узкий таз, слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода [7, 24].

На протяжении последних лет авторами доказано, что действенным способом снижения риска перинатальных осложнений для детей, рожденных от матерей с ГСД, являются подготовка шейки матки и программированные роды в сроке 38–39 нед. [25, 26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном акушерстве и перинатологии нарушения углеводного обмена представляют серьезную медико-социальную проблему, значимость которой обусловлена, с одной стороны, ростом сопутствующей экстрагенитальной патологии (ожирения, гипертензивных расстройств), с другой — перинатальными осложнениями и высокой частотой оперативного родоразрешения. Постепенное внедрение и рутинное использование в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, терапевтов клинических рекомендаций по диагностике, ведению и родоразрешению беременных с выявленным нарушением углеводного обмена позволило снизить частоту осложнений течения беременности и создать благоприятные условия для влагалитического родоразрешения при доношенном сроке.

## Литература

1. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens; 2017.
2. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации. М.; 2014.
3. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
4. Жуковец И.В., Леваков С.А., Лещенко О.А. Факторы риска гестационного сахарного диабета. Акушерство и гинекология. 2019;5:57–62.
5. Макарова Е.Л., Терехина Н.А. Предикторы развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением. Медицинская наука и образование Урала. 2019;4:26–29.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2016.
7. Доджоева М.Ф., Пирматова Д.А. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему. Вестник Авиценны. 2018;20(4):455–461. DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461.
8. Загарских Е.Ю., Курашова Н.А. Гестационный сахарный диабет и акушерские осложнения. Акушерство и гинекология. 2019;5:144–148. DOI: 10.18565/aig.2019.5.144-148.
9. Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014;1:48–51.

10. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Красноярского края по итогам деятельности за 2018 год. (Электронный ресурс). URL: [https://kraszdrav.ru/project/gosudarstvenniy\\_doklad](https://kraszdrav.ru/project/gosudarstvenniy_doklad). (Дата обращения: 15.07.2020).

11. Блохин Н.Г., Шевченко Д.М. Гестационный сахарный диабет. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017;4(2):61–67. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-61-67.

12. Филиппов О.С., Гусева Е.В. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2018 году. М.; 2019.

13. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Грабовский В.М. и др. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018;6(3):23–29.

14. Esakoff T.F., Cheng Y.W., Sparks T.N. et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(6):671–674.

15. Balani J., Hyer S.L., Shehata H. et al. Visceral fat mass as a novel risk factor for predicting gestational diabetes in obese pregnant women. Obstetric Medicine. 2018;11(3):121–125.

16. Emma C.J., Fiona C.D., Jane E.N. et al. Gestational diabetes: mechanism, treatment and complications. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(11):743–754. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.004.

17. Бондарь И.А., Малышева А.С. Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(2):5–9.

18. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. Терапевтический архив. 2014;86(10):109–115.

19. Li X., Zhang W., Lin J. et al. Risk factors for adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: analysis of 1396 cases. J Clin Hypertension (Greenwich). 2018;20(6):1049–1057. DOI: 10.1111/jch.13302.

20. Беловоденко М.А., Зенкова Е.В. Влияние гипергликемии на плод при гестационном и манифестном сахарном диабете типа 2. J of Siberian Medical Sciences. 2018;2:34–42.

21. Timur B.B., Timur H., Tokmak A. et al. The influence of maternal obesity on pregnancy complications and neonatal outcomes in diabetic and nondiabetic women. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018;78(4):400–406. DOI: 10.1055/a-0589-2833.

22. Bo S., Menato G., Gallo M.L. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(4):335–340. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00314.x.

23. Боровик Н.В., Тиселько А.В., Аржанова О.Н. и др. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета. Журнал акушерства и женских болезней. 2015; LXIV(4):21–25.

24. Янкина С.В., Шатрова Н.В., Берстнева С.В., Павлов Д.Н. Особенности течения и исходы беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018;26(1):96–105. DOI: 10.23888/PAVLOVJ201826196-105.

25. Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Н.Е. и др. Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 2015;5:3–38.

26. Biesty L.M., Egan A.M., Dunne F. et al. Planned birth at or near term for improving health outcomes for pregnant women with gestational diabetes and their infants. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1(1): CD012910. DOI: 10.1002/14651858.CD012910.

## References

1. Radzinsky V.E. Aggression in Obstetrics. M.: StatusPraesens; 2017 (in Russ.).
2. Gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. M.; 2014 (in Russ.).
3. Obstetrics: the national guide. 2nd ed. Edited by Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
4. Zhukovets I.V., Levakov S.A., Leshchenko O. Ya. Risk factors for gestational diabetes mellitus. Obstetrics and Gynecology. 2019;(5):57–62 (in Russ.).
5. Makarova E.L., Terekhina N.A. Risk factors for the development of gestational diabetes in women with obesity. Medical science and education of the Urals. 2019;4:26–29 (in Russ.).
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2016.

7. Dodkheeva M.F., Pirmatova D.A. Gestational diabetes mellitus: a modern view on the actual problem. *Avicenna Bulletin*. 2018;20(4):455–461 (in Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461.
8. Zagarskikh E. Yu., Kurashova N.A. Gestational diabetes mellitus and obstetric complications. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;(5):144–148 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.144-148.
9. Petruchin V.A., Burumkulova F.F. Gestational diabetes mellitus. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2014;1:48–51 (in Russ.).
10. Report on the state of health of the population and health organizations of the Krasnoyarsk territory on the results of activities for 2018 (in Russ.). (Electronic resource). URL: [https://krasdrav.ru/project/gosudarstvenniy\\_doklad](https://krasdrav.ru/project/gosudarstvenniy_doklad). (Access date: 15.07.2020).
11. Blokhin N.G., Shevchenko D.M. Gestational diabetes mellitus. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017;4(2):61–67 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-61-67.
12. Filippov O.S., Gyseva E.V. The main performance indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2018. *M.; 2019* (in Russ.).
13. Epishkina-Minina A.A., Khamoshina M.B., Grabovsky V.M. et al. Gestational diabetes mellitus: current state of the problem. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):23–29 (in Russ.).
14. Esakoff T.F., Cheng Y.W., Sparks T.N. et al. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):671–674.
15. Balani J., Hyer S.L., Shehata H. et al. Visceral fat mass as a novel risk factor for predicting gestational diabetes in obese pregnant women. *Obstetric Medicine*. 2018;11(3):121–125.
16. Emma C.J., Fiona C.D., Jane E.N. et al. Gestational diabetes: mechanism, treatment and complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(11):743–754. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.004.
17. Bondar I.A., Malysheva A.S. Complications and outcomes in gestational diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(2):5–9 (in Russ.).
18. Burumkulova F.F., Petruchin V.A. Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow. *Therapeutic Archive*. 2014;86(10):109–115 (in Russ.).
19. Li X., Zhang W., Lin J. et al. Risk factors for adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: analysis of 1396 cases. *J Clin Hypertension (Greenwich)*. 2018;20(6):1049–1057. DOI: 10.1111/jch.13302.
20. Belovodenko M.A., Zenkova E.V. Hyperglycemia effect on fetus in gestational and manifest type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;(2):34–42 (in Russ.).
21. Timur B.B., Timur H., Tokmak A. et al. The influence of maternal obesity on pregnancy complications and neonatal outcomes in diabetic and nondiabetic women. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(4):400–406. DOI: 10.1055/a-0589-2833.
22. Bo S., Menato G., Gallo M.L. Mild gestational hyperglycemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(4):335–340. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2004.00314.x.
23. Borovik N.V., Tiselko A.V., Arzhanova O.N. The results of the use of new criteria for the diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;LXIV(4):21–25 (in Russ.).
24. Yankina S.V., Shatrova N.V., Berstneva S.V., Pavlov D.N. Pregnancy course and outcome peculiarities in women with gestational diabetes mellitus. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(1):96–105 (in Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ201826196-105.
25. Baev O.R., Rummyantseva V.P., Kan N.E. Medical preparation of the cervix uteri and induction of labor. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;5:3–38 (in Russ.).
26. Biesty L.M., Egan A.M., Dunne F. et al. Planned birth at or near term for improving health outcomes for pregnant women with gestational diabetes and their infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1): CD012910. DOI: 10.1002/14651858.CD012910.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Шапошникова Екатерина Викторовна** — к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1, ORCID iD 0000-0001-8068-0699.

**Базина Марина Ивановна** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии института последипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1, ORCID iD 0000-0002-1971-632X.

**Менчик Марина Мубаракзяновна** — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии, КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д.12.

**Шагеева Елена Владимировна** — заведующая акушерским отделением патологии беременности КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д.12.

**Шагеев Тимур Анваревич** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии института последипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д.1, ORCID iD 0000-0003-2799-2022.

**Контактная информация:** Шапошникова Екатерина Викторовна, e-mail: [catrinaek@yandex.ru](mailto:catrinaek@yandex.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 17.08.2020, поступила после рецензирования 31.08.2020, принята в печать 14.09.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Ekaterina V. Shaposhnikova** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-8068-0699.

**Marina I. Bazina** — *Doct. of Sci. (Med.)*, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-1971-632X.

**Marina M. Mentsik** — *Deputy Head Doctor for Obstetrics & Gynecology*, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20, 12, Instrumental'naya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.

**Elena V. Shageeva** — *Head of the Department of the Diseases of Pregnancy*, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional City Hospital No. 20, 12, Instrumental'naya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.

**Timur A. Shageev** — *Cand. of Sci. (Med.)*, assistant of of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2799-2022.

**Contact information:** Ekaterina V. Shaposhnikova, e-mail: [catrinaek@yandex.ru](mailto:catrinaek@yandex.ru). **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 17.08.2020, revised 31.08.2020, accepted 14.09.2020.**



DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173

# Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена.

## Результаты сравнительного исследования

Ю.Э. Доброхотова, И.А. Лапина, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** первой линией лечения женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) является назначение эстроген-гестагенных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в длительном режиме. Однако такая терапевтическая стратегия не влияет на метаболические нарушения, более выраженные у пациенток со вторым патогенетическим вариантом СПКЯ, что ведет к увеличению риска кардиометаболических осложнений.

**Цель исследования:** оценить влияние средства на основе мио- и D-хиро-инозитола в соотношении 5:1 на метаболические показатели у пациенток репродуктивного возраста со вторым патогенетическим вариантом СПКЯ и нарушением углеводного и липидного обмена.

**Материал и методы:** в рандомизированном проспективном исследовании приняли участие 60 женщин с СПКЯ и избыточной массой тела или ожирением. Пациентки 1-й группы (n=30) получали КОК в сочетании со средством, содержащим две изоформы инозитола в соотношении 5:1 (мио-инозитол 1000 мг и D-хиро-инозитол 200 мг). Во 2-й группе (n=30) женщины принимали только КОК. Оценивали показатели системы гемостаза, липидного профиля, уровень глюкозы плазмы натощак, а также индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии до начала исследования и через 90 дней.

**Результаты исследования:** в 1-й группе у пациенток отмечено статистически значимое (p<0,05) улучшение показателей липидограммы: снижение уровня общего холестерина (Хс) (на 16,9%), триглицеридов (на 15,7%), Хс липопротеинов низкой плотности (на 17,8%) и увеличение уровня Хс липопротеинов высокой плотности (на 28,5%); снижение уровня фибриногена (на 15,8%) и глюкозы натощак (на 16,9%), тогда как во 2-й группе достоверных изменений анализируемых показателей зарегистрировано не было. Кроме того, в 1-й группе на фоне лечения отмечено уменьшение окружности талии (на 4,5%) и ИМТ (на 9,1%).

**Заключение:** включение в терапию пациенток с СПКЯ средства на основе мио- и D-хиро-инозитола в соотношении 5:1 представляется перспективным для профилактики у них кардиометаболических осложнений. Для подтверждения полученных результатов и дополнительной оценки свойств инозитолов рекомендуется проведение дальнейших, более масштабных исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром поликистозных яичников (СПКЯ), лечение, профилактика, ожирение, метаболический синдром, липидограмма, инозитол, комбинированные оральные контрацептивы.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):169–173. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173.

## New prospects of the integrative therapy for polycystic ovary syndrome in women with the disorders of carbohydrate and lipid metabolism: a comparative study

Yu.E. Dobrokhotova, I.A. Lapina, T.G. Chirvon, V.V. Taranov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** long-term combined estrogen-progestin oral contraceptive pills (COCPs) are the first-line treatment for polycystic ovary syndrome (PCOS). However, this therapeutic option does not affect metabolic disorders that are more severe in women with the second PCOS phenotype thus increasing the risk of cardiometabolic complications.

**Aim:** to assess the effect of myo-inositol and D-chiro-inositol at a 5:1 ratio on metabolic parameters in women of reproductive age with the second PCOS pathogenetic type and the disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

**Patients and Methods:** 60 overweight and obese women with PCOS were enrolled in this randomized prospective study. Group 1 women (n=30) received COCP and a drug containing two isoforms of inositol at a 5:1 ratio (myo-inositol 1,000 mg plus D-chiro inositol 200 mg). Group 2 women (n = 30) received COCP only. Hemostasis, lipid panel, fasting glucose level, body mass index (BMI), and waist circumference were measured before and 90 days after treatment begins.

**Results:** in group 1, the significant (p<0.05) improvement of lipid parameters was reported as demonstrated by the reduction of the levels of total cholesterol (TC) by 16.9%, triglycerides by 15.7%, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 17.8%, fibrinogen by

15.8%, and fasting glucose by 16.9% as well as the increase of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by 28.5%. Meanwhile, no significant changes were seen in group 2. Additionally, the reduction of waist circumference by 4.5% and BMI by 9.1% was reported in group 1.

**Conclusions:** a medication containing myo-inositol and D-chiro-inositol at a 5:1 ratio is promising for the prevention of cardiometabolic complications in women with PCOS. Further large studies of the investigated drug are needed to demonstrate its efficacy and to assess its properties.

**KEYWORDS:** polycystic ovary syndrome (PCOS), treatment, prevention, obesity, metabolic syndrome, lipid panel, inositol, oral contraceptive pills.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Lapina I.A., Chirvon T.G., Taranov V.V. New prospects of the integrative therapy for polycystic ovary syndrome in women with the disorders of carbohydrate and lipid metabolism: a comparative study. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(3):169–173. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, диагностическими критериями которого являются хроническая ановуляция, клинические или биохимические признаки гиперандрогении и наличие поликистозных яичников по данным УЗИ [1, 2]. Исследования последнего десятилетия показали, что некоторые пациентки с данным диагнозом имеют сниженную чувствительность к инсулину (инсулинорезистентность) независимо от наличия избыточной массы тела или ожирения. Ее обнаруживают примерно у 70–80% женщин с СПКЯ и центральным ожирением и у 15–30% худых женщин с СПКЯ [3, 4]. Это увеличивает риск нарушения углеводного обмена и развития сахарного диабета 2 типа у таких пациенток и влечет за собой кардиометаболические нарушения, которые ассоциированы с артериальной гипертензией, дислипидемией, висцеральным ожирением, гиперинсулинемией и нарушениями в системе гемостаза. Гиперандрогения и низкий уровень глобулинов, связывающих половые гормоны, также ассоциированы с увеличением риска кардиометаболических осложнений у женщин всех возрастных групп [3, 5].

В зависимости от клинической картины и с учетом метаболических характеристик выделяют два патогенетических варианта СПКЯ: первый — классический репродуктивный и второй — с высоким риском метаболических нарушений, называемый некоторыми авторами «метаболический репродуктивный синдром» [3].

Терапевтическая коррекция проявлений СПКЯ у пациенток, не планирующих беременность, направлена в первую очередь на устранение андрогенозависимых эстетических дефектов, таких как гирсутизм, себорея, акне, и условное восстановление менструального цикла. Первой линией лечения таких женщин является назначение эстроген-гестагенных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в длительном режиме. Однако такая терапевтическая стратегия не влияет на метаболические нарушения, более выраженные у пациенток со вторым патогенетическим вариантом СПКЯ, что ведет к увеличению риска кардиометаболических осложнений [2, 3].

В качестве элемента комплексной терапии перспективным у данной группы пациенток представляется применение инозитола в виде его активных стереоизомеров — мио-инозитола и D-хиро-инозитола. Обе изоформы способны повышать чувствительность тканей к инсулину. Мио-инозитол является предшественником инозитолтрифосфата (ИЗР) — посредника, который участвует в передаче сигнала от рецепторов тиреотропного гормона и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также инсулина. Он оказывает специфическое влияние на яичники, главным образом пу-

тем модуляции метаболизма глюкозы и передачи сигналов ФСГ. Кроме того, мио-инозитол может улучшать функцию яичников посредством изменения метаболизма стероидов через инсулиннезависимые пути. D-хиро-инозитол образуется из мио-инозитола при участии специфического фермента эпимеразы. Он участвует в опосредованной активации сигнального пути инсулина, а также препятствует увеличению продукции андрогенов. Активность обеих изоформ инозитола включает различные биологические механизмы, что приводит к синергическому усилению эффекта от их совместного применения [6–10].

Несколько мировых исследований убедительно показали положительное влияние инозитола на репродуктивную функцию, восстановление овуляции и менструального цикла у пациенток с СПКЯ. Однако не меньший интерес представляют динамика метаболических показателей при клиническом использовании инозитола, а также его роль в профилактике кардиометаболических осложнений СПКЯ.

**Цель исследования:** оценить влияние средства на основе мио- и D-хиро-инозитола в соотношении 5:1 на метаболические показатели у пациенток репродуктивного возраста со вторым патогенетическим вариантом СПКЯ и нарушением углеводного и липидного обмена.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное проспективное исследование с участием 60 женщин с верифицированным диагнозом СПКЯ и избыточной массой тела или ожирением. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Перед началом исследования все пациентки подписывали информированное добровольное согласие.

Критерии включения в исследование: возраст 18–35 лет, верифицированный диагноз СПКЯ, прием КОК (в составе этинилэстрадиол 30 мкг), нарушение углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак 5,6–6,0 ммоль/л), окружность талии более 80 см, нарушение жирового обмена (индекс массы тела (ИМТ) >27 кг/м<sup>2</sup>), отсутствие тяжелой соматической, эндокринной патологии (в т. ч. сахарного диабета).

Все женщины на момент начала исследования принимали КОК с дозировкой этинилэстрадиола 30 мкг от двух месяцев до 1 года.

У всех женщин диагноз СПКЯ был подтвержден ранее на основании клинических проявлений и характеристик менструального цикла, данных физикального обследования, биохимического анализа крови с определением уровня половых гормонов, а также ультразвукового исследования органов малого таза, в связи с чем и был назначен прием КОК.

С целью сравнительной оценки метаболических показателей и анализа эффективности применения комбинации мио-инозитола и D-хиро-инозитола (5:1) пациентки были распределены в 2 группы по 30 человек. Пациенткам 1-й группы (средний возраст 28,6±5,6 года) в дополнение к КОК было назначено средство, содержащее две изоформы инозитола (в одном саше — мио-инозитол 1000 мг и D-хиро-инозитол 200 мг), фолиевую кислоту и марганец, по 2 саше 1 р./сут (порошок из саше предварительно растворяли в стакане воды). Во 2-й группе женщины (средний возраст 29,4±4,8 года) принимали только КОК. Наблюдение осуществлялось в течение 90 дней. Наряду с медикаментозной терапией пациенткам были рекомендованы динамические физические нагрузки, коррекция образа жизни и питания.

Оценивали показатели системы гемостаза (тромбоциты, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время, фибриноген), липидного профиля (общий холестерин (Хс), триглицериды, Хс липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), Хс липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), Хс липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности), уровня глюкозы плазмы натощак, а также ИМТ и окружности талии до начала исследования и через 90 дней. Кроме того, в 1-й группе оценивали побочные эффекты и нежелательные явления.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для накопления, корректировки, систематизации исходной информации и фиксации полученных результатов применяли электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft, Inc, США). Первоначально оценивали характер распределения данных при помощи критерия Шапиро — Уилка и нормальных вероятностных графиков. Для определения одно-

родности дисперсий по группам был использован критерий Левена. Если распределение подчинялось закону о нормальном распределении, применяли t-критерий Стьюдента, если нет — t-критерий Вилкоксона. Критерием статистической значимости различий принято значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно группы были сопоставимы по изучаемым показателям. По результатам исследования установлено, что в 1-й группе пациенток добавление к терапии мио- и D-хиро-инозитола в соотношении 5:1 способствовало существенному снижению уровня общего Хс (на 16,9%), триглицеридов (на 15,7%), Хс ЛПНП (на 17,8%), коэффициента атерогенности (на 21,6%) и увеличению уровня Хс ЛПВП (на 28,5%). Во 2-й группе также отмечены изменения указанных параметров, однако изменения эти не были статистически значимыми (табл. 1). Также у пациенток 1-й группы было отмечено снижение уровня глюкозы натощак на 16,9%, что свидетельствует о выраженном влиянии на углеводный обмен (см. табл. 1).

Полученные данные позволяют предположить возможность коррекции нарушений углеводного и липидного обмена комбинацией мио- и D-хиро-инозитола в соотношении 5:1 для снижения риска кардиометаболических осложнений.

Концентрация фибриногена в 1-й группе уменьшилась на 15,8% в отличие от 2-й группы, где значение данного показателя не изменилось. Учитывая, что прием КОК пусть и незначительно, но повышает риск тромботических осложнений, данный терапевтический эффект изучаемого средства представляет дополнительный интерес в дальнейшем изучении его влияния на систему гемостаза. Динамика показателей АЧТВ, МНО, тромбоцитов и тромбинового времени в обеих группах не имела существенных различий (см. табл. 1).

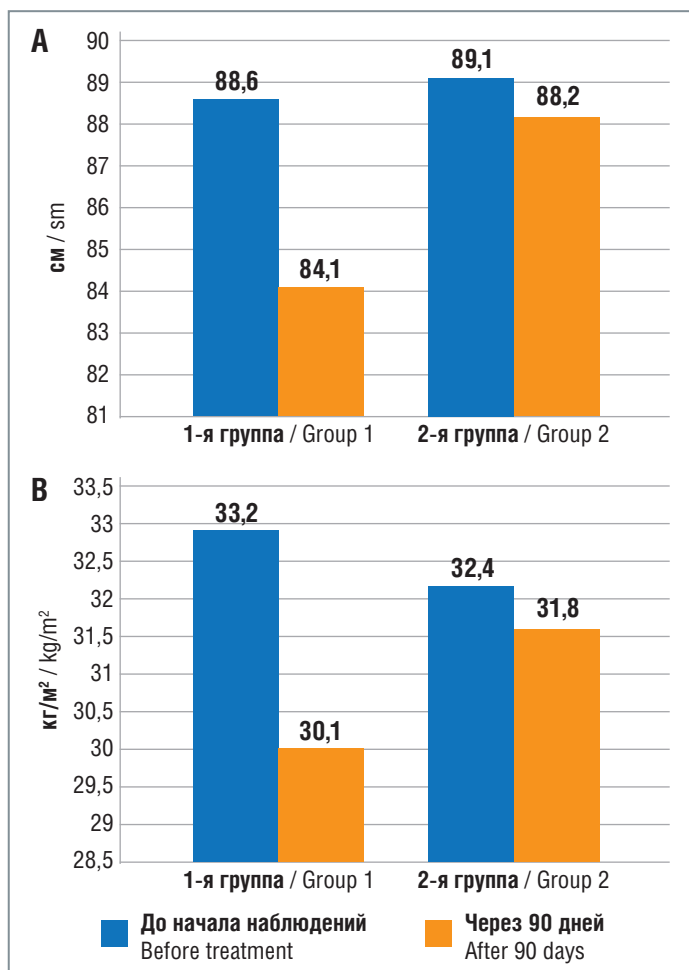
**Таблица 1.** Показатели липидограммы, системы гемостаза и уровня глюкозы плазмы натощак у пациенток групп наблюдения (M±SD)

**Table 1.** Lipid profile, hemostasis, and fasting glucose level in both groups (M±SD)

Показатель Parameters	1-я группа Group 1		2-я группа Group 2	
	до лечения before treatment	через 90 дней after 90 days	до лечения before treatment	через 90 дней after 90 days
Общий Хс, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	5,79±0,35	4,92±0,28**	5,65±0,45	5,37±0,31
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,20±0,69	1,76±0,57*	2,24±0,69	2,08±0,59
Хс ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	0,89±0,55	1,36±0,45*	0,92±0,53	0,96±0,55
Хс ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	3,69±0,56	3,03±0,49**	3,65±0,57	3,53±0,40
Хс ЛПОНП, ммоль/л / VLDL-C, mmol/l	1,59±0,60	1,30±0,56	1,67±0,59	1,51±0,59
Коэффициент атерогенности / Atherogenic coefficient	3,14±1,08	2,64±0,91	3,16±1,02	3,07±0,99
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,81±0,12	4,89±0,27**	5,80±0,11	5,79±0,11
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл / Platelets (Plt), 10 <sup>9</sup> /μl	297,4±13,4	295,2±13,7	289,2±14,4	286,2±14,1
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	3,83±0,14	3,08±0,13**	3,75±0,13	3,71±0,12
МНО, ед. / INR, U	0,92±0,09	0,95±0,12	0,91±0,07	0,93±0,11
АЧТВ, с / Activated partial thromboplastin time (aPTT), sec	28,90±0,63	29,64±0,57	27,34±0,59	28,91±0,53
Тромбиновое время, с / Thrombin time, sec	15,02±0,33	15,91±0,43	15,13±0,28	15,22±0,31

**Примечание.** Статистическая значимость различий по сравнению с исходным значением: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

**Note.** Significant differences compared to baseline level: \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ .



**Рис. 1.** Динамика окружности талии (А) и ИМТ (В) у пациенток групп наблюдения

**Fig. 1.** Changes in waist circumference (A) and BMI (B) in both groups

Уменьшение окружности талии (на 4,5%) и ИМТ (на 9,1%) в 1-й группе на фоне лечения является дополнительным маркером положительного влияния на соматический статус пациенток с метаболическими нарушениями (рис. 1). Интересен тот факт, что средство демонстрирует более высокую эффективность при более выраженных метаболических нарушениях [7].

Из побочных и нежелательных эффектов при приеме исследуемого средства были отмечены тошнота — у 2 (6,7%) пациенток, диарея — у 2 (6,7%) и аллергическая реакция в виде крапивницы у одной пациентки, которая прекратила прием инозитола, выбыла из исследования и не учитывалась при статистической обработке данных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое использование мио- и D-хиро-инозитола в соотношении 5:1 у пациенток с СПКЯ является новой, интегративной стратегией вне зависимости от репродуктивных планов. Изученное средство, сочетающее две активные формы инозитола в соотношении 5:1 (мио-инозитол 1000 мг и D-хиро-инозитол 200 мг), обладая высокой метаболической активностью, способствует улучшению параметров системы гемостаза, липидного профиля, углеводного обмена, а также снижению массы тела и уменьшению окружности талии. Для подтверждения полученных резуль-

татов и дополнительной оценки свойств инозитолов рекомендуется проведение дальнейших, более масштабных исследований.

Несмотря на то что в настоящее время применение инозитола при СПКЯ является экспериментальным, это направление в терапии следует считать перспективным не только в целях увеличения частоты овуляции и улучшения репродуктивной функции у пациенток, планирующих беременность, но и в целях улучшения показателей углеводного и липидного обмена и профилактики кардио-метаболических осложнений у всех женщин с СПКЯ [7, 8].

## Литература

- 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. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(2). pii: /j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067.
- 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(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
- Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed online.* 2016;33(6):770–780. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024.
- Pundir J., Psaroudakis D., Savnur P. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2018;125(3):299–308. DOI: 10.1111/1471-0528.14754.
- Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A. et al. Effects of Inositol (s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162.
- Crawford T.J., Crowther C.A., Alsweiler J., Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12): CD011507. DOI: 10.1002/14651858.CD011507.pub2.
- 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):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;1(2):1–7. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-148-155.
- Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;5:35–41. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-35-41.
- Jeanes Y.M., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97–105. DOI: 10.1017/S0954422416000287.

## References


- 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. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(2). pii: /j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067.
- 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(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
- Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed online.* 2016;33(6):770–780. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024.
- Pundir J., Psaroudakis D., Savnur P. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2018;125(3):299–308. DOI: 10.1111/1471-0528.14754.

# ДИ ИРОГЕН

*Женское здоровье  
на высоте*

без приёма гормонов

## Регулярный женский цикл и подготовка к материнству

-  уникальное сочетание двух активных форм: мио-инозитола и D-хиро-инозитола
-  действие инозитола усилено марганцем и фолиевой кислотой
-  менструальный календарик в каждой упаковке в подарок



Реклама

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

5. Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A. et al. Effects of Inositol (s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162.
6. Crawford T.J., Crowther C.A., Alsweiler J., Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12): CD011507. DOI: 10.1002/14651858.CD011507.pub2.
7. 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):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
8. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kalacheva A.G. et al. Myo-inositol: micronutrient for “fine tuning” of the female reproductive sphere. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;1(2):148–155 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-148-155.
9. Lapina I.A., Ozoliny L.A., Dobrokhotova Yu.E. et al. Complex assessment of the effect of glycosaminoglycans on the system of haemostasis in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2019;18(5):35–41 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-35-41.
10. Jeanes Y.M., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97–105. DOI: 10.1017/S0954422416000287.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Лапина Ирина Александровна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2875-6307.

**Чирвон Татьяна Геннадьевна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-8302-7510.

**Таранов Владислав Витальевич** — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2338-2884.

**Контактная информация:** Лапина Ирина Александровна, e-mail: doclapina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.08.2020, поступила после рецензирования 28.08.2020, принята в печать 11.09.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

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

**Irina A. Lapina** — *Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2875-6307.*

**Tat'yana G. Chirvon** — *postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8302-7510.*

**Vladislav V. Taranov** — *resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2338-2884.*

**Contact information:** Irina A. Lapina, e-mail: doclapina@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.08.2020, revised 28.08.2020, accepted 11.09.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181

## Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему

И.Н. Захарова<sup>1</sup>, С.В. Мальцев<sup>1</sup>, В.В. Зубков<sup>2</sup>, В.А. Курьянинова<sup>3</sup>, А.В. Дмитриев<sup>4</sup>,  
Л.И. Мальцева<sup>5</sup>, Н.Е. Верисокина<sup>3</sup>, Л.Я. Климов<sup>3</sup>, Э.Н. Васильева<sup>6</sup>, С.И. Малявская<sup>7</sup>,  
А.А. Заплатников<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

<sup>5</sup>КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы, посвященный влиянию недостаточности витамина D на организм беременных и новорожденных. Показано, что дефицит витамина D в организме беременной женщины сопряжен с повышенным риском угрозы преждевременных родов, развития плацентарной недостаточности, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, бактериального вагиноза, нарушения сократительной активности матки, увеличения частоты кесарева сечения. Отмечено, что недостаточное поступление витамина D в организм плода может не только сопровождаться недостаточной минерализацией костной ткани, но и приводить к метаболическим нарушениям, гипокальциемическим судорогам, увеличению частоты бронхолегочной дисплазии, некротического энтероколита и сепсиса у новорожденных детей, а в дальнейшем — к нарушению физического и нервно-психического развития, повышенному риску развития целого ряда заболеваний (инфекционных, аллергических и др.). Обсуждаются вопросы оптимального режима дозирования витамина D в период беременности и у новорожденных детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, витамин D, недостаточность витамина D, новорожденный, осложнения беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В. и др. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):174–181. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181.

## Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: state-of-the-art

I.N. Zakharova<sup>1</sup>, S.V. Mal'tsev<sup>1</sup>, V.V. Zubkov<sup>2</sup>, V.A. Kur'yaninova<sup>3</sup>, A.V. Dmitriev<sup>4</sup>, L.I. Mal'tseva<sup>5</sup>,  
N.E. Verisokina<sup>3</sup>, L.Ya. Klimov<sup>3</sup>, E.N. Vasil'eva<sup>6</sup>, S.I. Malyavskaya<sup>7</sup>, A.L. Zaplatnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>4</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

<sup>5</sup>Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>6</sup>I.N. Ul'yanov Cheboksary State University, Cheboksary, Russian Federation

<sup>7</sup>North State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper reviews the effects of vitamin D deficiency on pregnant women and newborns. It was demonstrated that vitamin D deficiency in pregnant women is associated with higher risks of threatened preterm labor, placental insufficiency, preeclampsia, gestational diabetes, bacterial vaginosis, and impaired uterine contractility as well as higher rate of C-sections. Vitamin D insufficiency in newborns is associated with inadequate bone mineralization and also results in metabolic disorders, hypocalcemic seizures, bronchopulmonary dysplasia, necrotic enterocolitis, sepsis, mental and developmental disorders, and higher risks of various (infectious, allergic etc.) disorders. Optimal vitamin D dosing regimen in pregnant women and newborns is discussed.

**KEYWORDS:** pregnancy, vitamin D, vitamin D insufficiency, newborn, complications of pregnancy, preeclampsia, gestational diabetes.

**FOR CITATION:** Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Zubkov V.V. et al. Effect of vitamin D on the pregnancy and the health of newborns and infants: state-of-the-art. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):174–181. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-174-181.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время появляется все больше данных о плейотропном действии витамина D, в т. ч. касающихся его влияния на организм беременной женщины и плода. При этом установлено, что достаточный уровень витамина D необходим на всем протяжении беременности, начиная с момента имплантации и формирования плаценты. Витамин D играет важную роль в адекватном функционировании системы «мать — плацента — плод», а также позитивно влияет на эмбриогенез, течение интра- и постнатального периодов [1].

Кальцидиол ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) принимает участие в развитии и формировании детского места — плаценты. Плацента начинает формироваться на 4-й нед. беременности. С этого времени витамин D беременной женщины проникает в организм плода и во многом определяет развитие костной и иммунной систем, а затем и других органов и систем. Концентрация кальцитриола ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) к 12 нед. беременности увеличивается в 2–3 раза, что связано с увеличением выработки метаболита в почках беременной, а также в трофобласте, децидуальной ткани и плаценте. В децидуальной ткани и наружном клеточном слое бластоцисты при экспрессии гена *CYP27B1* (кодирует  $1\alpha$ -гидроксилазу) образуется  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , максимальная выработка которого отмечена в I–II триместрах беременности [2, 3].

Исторически плацента была одной из первых внепочечных тканей, способных синтезировать  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [4], но только кальцидиол ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) проходит через плацентарный барьер и обеспечивает потребность плода [2]. На ранних сроках беременности витамин D стимулирует экспрессию генов *HOXA10* и *HOXA11*, что обеспечивает децидуальные превращения эндометрия, контроль иммунного ответа матери (регуляцию соотношения цитокинов), стимулирует гормональную функцию плаценты и обеспечивает антимикробный эффект трофобласта и плаценты.

Во время беременности рецепторы витамина D (VDR) и ферменты, осуществляющие регуляцию метаболизма, экспрессируются в плаценте и децидуальной ткани матки, что указывает на критически активную точку иммуномодуляции на границе «мать — плод». Уровень витамин-D-связывающего белка в крови возрастает во время беременности с 46% до 103% [5].

О роли витамина D как потенциального модулятора иммунных реакций во время беременности впервые было заявлено более 50 лет назад, но конкретные механизмы выполнения этой роли только недавно получили должное внимание [6]. Уже в первые недели беременности трофобласт одновременно синтезирует и отвечает на действие витамина D, который локально реализует противовоспалительную функцию и одновременно стимулирует рост децидуальной ткани, необходимой для нормальной беременности [7].

В организме плода  $25(\text{OH})\text{D}_3$  преобразуется в активную форму —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , которая, взаимодействуя с VDR в органах и тканях, реализует классические эффекты витамина D (рис. 1) [9].

Рецепторы витамина D (VDR) имеются в большей части клеток организма, во многих тканях присутствует фермент  $1\alpha$ -гидроксилаза, необходимый для синтеза активной формы D-гормона —  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  [4]. Есть данные о том, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  координирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, имплантацией и ангиогенезом [10]. Уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  у плода и в пуповинной крови ниже, чем у взрослых, и значительно ниже, чем

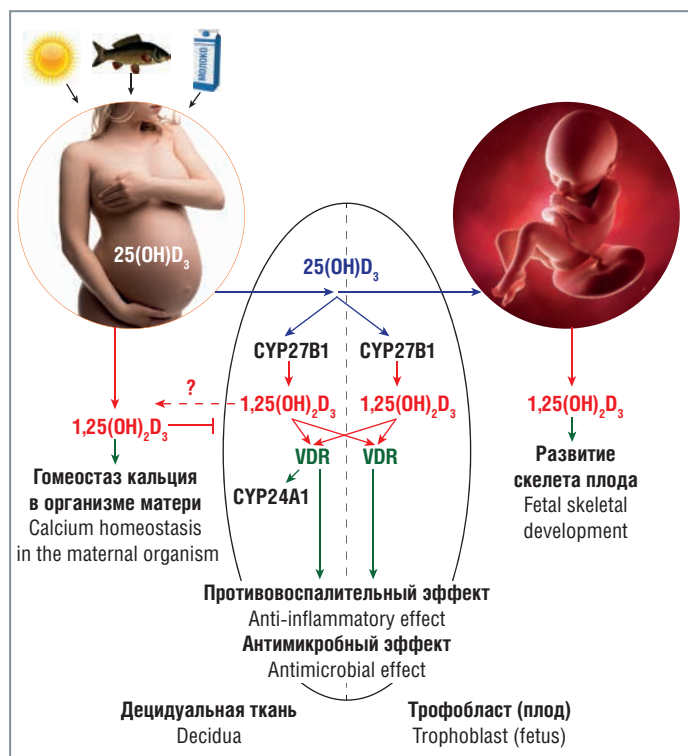


Рис. 1. Метаболизм и роль витамина D в системе «мать — плацента — плод» (адаптировано по [8])

Fig. 1. The role and metabolism of vitamin D in mother-placenta-fetus system (adapted from [8])

в крови матери. В течение первых суток жизни в ответ на снижение уровня кальция и увеличение концентрации паратгормона в крови новорожденных активируется синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , что, по-видимому, связано с необходимостью активации всасывания кальция в кишечнике сразу после появления на свет [11].

## ВИТАМИН D И БЕРЕМЕННОСТЬ

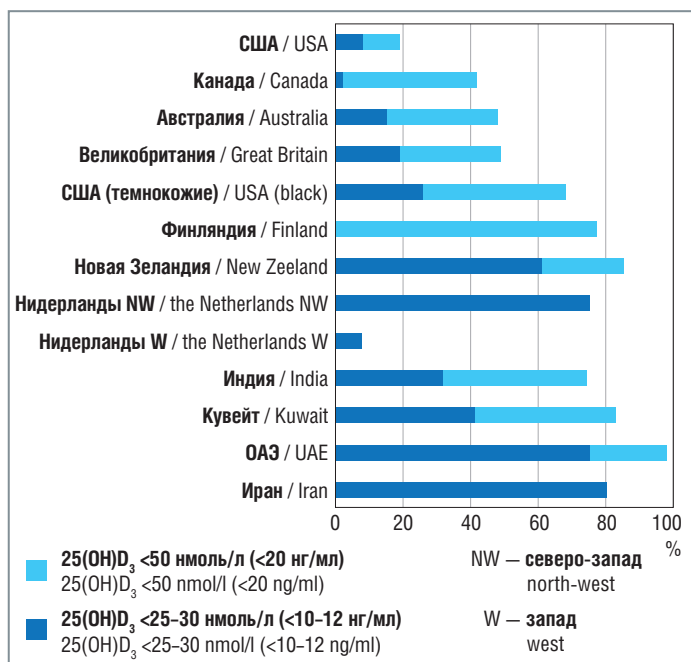
Беременность является фактором риска развития дефицита  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Так, встречаемость недостаточности витамина D варьирует в широких пределах, достигая, например, 98% у женщин из ОАЭ (рис. 2) [1, 12].

Дефицит витамина D у беременных и их новорожденных чрезвычайно высок в арабских странах: почти 85% беременных женщин и 88% их новорожденных имеют дефицит или недостаточность витамина D [14]. В ряде европейских исследований оптимальная концентрация витамина D ( $>30$  нг/мл) отмечена только у 10,6% беременных, дефицит витамина D выявлен у 10% в многонациональной когорте пациентов в Швеции, у 35% — в Великобритании, у 50% — в Германии [15].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что уровень витамина D менее 50 нмоль/л ( $<20$  нг/мл) связан с рядом осложнений во время беременности — угрозой преждевременных родов, развитием плацентарной недостаточности, прерыванием беременности, преэклампсией, формированием гестационного сахарного диабета, бактериального вагиноза, повышением риска нарушения сократительной активности матки, увеличением частоты оперативного родоразрешения [16].

Для исключения риска развития осложнений, связанных с дефицитом  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , беременным женщи-





**Рис. 2.** Частота дефицита витамина D у беременных [12–14]

**Fig. 2.** Vitamin D deficiency rate in pregnant women [12–14]

нам рекомендуется поддержание уровня кальцидиола >75 нмоль/л (>30 нг/мл), но достаточная конверсия витамина D в 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> достигается при уровне 25(OH)D<sub>3</sub> >100 нмоль/л (>40 нг/мл) [3]. У женщин с оптимальным уровнем витамина D (≥75 нмоль/л, или ≥30 нг/мл) отмечается достоверно более высокий уровень живорождения [10].

Связь между низким уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> у беременной и повышенным риском развития гестационного диабета является доказанной. Определено влияние кальцидиола на гомеостаз глюкозы, включая наличие специфических VDR на β-клетках поджелудочной железы и скелетных мышцах, экспрессию 1α-гидроксилазы в β-клетках поджелудочной железы, которая катализирует превращение 25(OH)D<sub>3</sub> в 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [17]. У женщин с дефицитом витамина D во II триместре риск развития гестационного диабета повышается в 4,46 раза по сравнению с женщинами без дефицита (отношение шансов 4,46, 95% доверительный интервал 1,15–17,3) [18]. В исследовании С. Zhang et al. [19] не только была выявлена связь между снижением уровня кальцидиола <50 нмоль/л (<20 нг/мл) и развитием диабета беременных, но и установлено, что по мере снижения уровня 25(OH)D<sub>3</sub> на каждые 12,5 нмоль/л (5 нг/мл) риск развития гестационного сахарного диабета увеличивается в 1,29 раза.

Большие когортные исследования, проведенные в Ирландии и Дании, показали, что низкий уровень витамина D в сыворотке крови обуславливает высокую частоту эклампсии. Это позволило авторам предположить, что достаточный уровень витамина D обеспечивает физиологическое взаимодействие между плодом, плацентой и маткой. Считается, что с самых ранних стадий имплантации трофобласта (наружного слоя оплодотворенной яйцеклетки) в слизистую оболочку матки витамин D оптимизирует развитие кровеносных сосудов, обеспечивая более эффективный перенос питательных веществ к плоду и более низкие показатели индуцированной беременностью гипертензии

или эклампсии. Дефицит витамина D на ранних сроках беременности связан с пятикратным увеличением риска преэклампсии, в основе патогенеза которой лежат плацентарная и эндотелиальная дисфункция и выраженный воспалительный ответ, нарушающие обмен веществ между организмом матери и плодом. Было выдвинуто предположение, что достаточные уровни витамина D в тканях плаценты более важны для исходов беременности, чем сывороточные уровни. При этом показано, что в плаценте может осуществляться второе гидроксирование витамина D с образованием 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> так же, как это происходит в почках. Результаты проведенных за последние 15 лет исследований (более 10 тыс. наблюдений) показали, что у женщин, желающих забеременеть, а также у женщин с самого раннего периода беременности концентрация 25(OH)D<sub>3</sub> должна поддерживаться на уровне не менее 100 нмоль/л (40 нг/мл). Это снижает риск преэклампсии, преждевременных родов и астмы у потомства. Для этого требуется прием витамина D в дозе не менее 4000 МЕ/сут. Показано, что при этом содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в крови беременной достигает уровня не менее 100 нмоль/л (40 нг/мл), что обеспечивает оптимальное содержание витамина D у новорожденного. Эти дозы оказались безопасными у тысяч пациенток. Указанная доза витамина D становится альтернативой прямому воздействию солнечного света, поскольку ежедневный прием 4000 МЕ витамина D дает результат, сопоставимый с концентрацией 25(OH)D<sub>3</sub> у беременных, проживающих в солнечных регионах и получающих витамин D под воздействием солнечного света [20–22].

Вызывает также интерес взаимосвязь способа и сроков родоразрешения с обеспеченностью беременной витамином D. В нескольких исследованиях, которые оценивали уровень 25(OH)D<sub>3</sub> на ранних сроках беременности (12 нед.) или при родах, сообщалось о повышенном риске кесарева сечения у женщин с дефицитом 25(OH)D<sub>3</sub>. При сравнении акушерских исходов у беременных, получающих ежедневно 4000 и 400 МЕ витамина D, оказалось, что частота родоразрешения путем кесарева сечения была ниже среди женщин с высоким содержанием витамина D [23].

### Влияние витамина D на плод и раннее развитие ребенка

Поскольку во время беременности у плода наблюдаются физиологические изменения, связанные с быстрым ростом, витамин D и его метаболиты влияют на реализацию генетических особенностей развивающегося плода и сводят к минимуму риск неблагоприятных исходов беременности. При этом установлено, что дефицит витамина D у беременных не только ассоциирован с повышенным риском преждевременных родов, высокими показателями неонатальной заболеваемости и смертности, но и неблагоприятно влияет на постнатальное развитие детей, особенно при уровне витамина D в сыворотке крови матери менее 50 нмоль/л (<20 нг/мл) [24]. Так, установлено, что назначение беременным витамина D в дозе 2400 МЕ/сут существенно улучшало минерализацию костной ткани у детей дошкольного возраста по сравнению с теми, чьи матери получали стандартные добавки (400 МЕ/сут).

В исследовании, выполненном в России, проведена сравнительная оценка состояния новорожденных от женщин группы высокого риска преэклампсии (болезни почек, гипертензивные состояния, антифосфолипидный синдром,

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика состояния новорожденных от матерей, получавших и не получавших в период беременности 4000 МЕ/сут витамина D [25]**Table 1.** Health of children born to mothers who received vitamin D (4,000 IU daily) vs. no treatment [25]

Показатель новорожденного Health parameter	Женщины, получавшие 4000 МЕ витамина D, % Women who received 4,000 IU of vitamin D, %	Женщины, не получавшие витамин D, % Women who did not receive vitamin D, %
Оценка по шкале Апгар 8–10 баллов / Apgar score 8 to 10	89,5*	53,3
Церебральная ишемия / Cerebral ischemia	10,5*	46,7
Синдром задержки развития плода / Intrauterine growth restriction	5,2*	23,3
Синдром гипервозбудимости / Hyperexcitability	7,9*	36,6
Внутрижелудочковые кровоизлияния / Intraventricular hemorrhage	-	13,3
Кефалогематома / Cephalohematoma	2,6	16,6
Внутриутробная инфекция / Intrauterine infection	5,2*	26,6
Гипербилирубинемия / Elevated bilirubin	7,9*	23,3

Примечание. \*  $p < 0,05$ .Note. \*  $p < 0,05$ .

ожирение) с прегравидарной подготовкой витамином D в дозе 4000 МЕ/сут и не получавших витамин D (табл. 1) [25]. Показано, что у новорожденных от женщин, получавших 4000 МЕ/сут витамина D, уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  был в 2,2 раза выше ( $28,3 \pm 1,5$  нг/мл против  $12,4 \pm 1,1$  нг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), а частота клинических синдромов существенно ниже, чем в контрольной группе.

Установлена связь роста и массы тела детей в 1,5 года с обеспеченностью витамином D при рождении, а также показателей физического развития детей в 9-летнем возрасте с содержанием витамина D в крови матери [26]. При концентрации  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови ниже 25 нмоль/л ( $< 10$  нг/мл) у новорожденного могут выявляться рентгенологические признаки остеопении [9].

Недостаточное поступление кальцидиола в организм плода может приводить к метаболическим сдвигам, недоношенности, задержке формирования структур мозга, физического развития, гипокальциемическим судорогам, гипербилирубинемии, увеличению частоты некротического энтероколита и бронхолегочной дисплазии, а также повышать риск развития инфекций нижних дыхательных путей и сепсиса [25–33]. При этом в последние годы все больше исследований связано с изучением роли дефицита витамина D в развитии инфекций у детей и новорожденных [30]. Установлено, что одним из свойств кальцидиола является его способность стимулировать образование антимикробных пептидов ( $\beta_2$ -дефензинов и кателицидинов), которые обладают выраженной бактерицидной активностью [34]. Так, дефицит витамина D является значимым фактором снижения уровня антимикробных пептидов, что сопровождается повышением риска развития сепсиса у новорожденных детей. Отмеченное достоверное влияние дефицита витамина D на увеличение частоты неонатального сепсиса наблюдалось в серии контролируемых исследований, проведенных в различных регионах [31, 32].

Учитывая высокую базальную экспрессию *CYP27B1* и *VDR* в трофобластических клетках плаценты, предполагают, что противовоспалительные эффекты витамина D

могут быть особенно важны и в этом органе [2]. Метаболиты витамина D определяют образование сурфактанта и развитие легочной ткани. Дефицит витамина D и его метаболитов повышает потребность в оксигенации новорожденных, особенно недоношенных, и рассматривается как фактор риска развития респираторного дистресс-синдрома и инфекций дыхательных путей [28, 29].

К настоящему времени хорошо известно о влиянии недостаточности витамина D на развитие центральной нервной системы. Доказано, что при дефиците  $25(\text{OH})_2\text{D}$  в антенатальном и раннем постнатальном периодах могут возникать задержка речевого развития, обмороки, эпилепсия, ряд демиелинизирующих заболеваний. Кроме того, было показано, что дети дошкольного возраста с синдромом дефицита внимания и гиперактивности при рождении имели низкие уровни  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в пуповинной крови по сравнению с новорожденными без данной патологии [26, 35].

Уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в пуповинной крови ребенка составляет 50–80% от его уровня в сыворотке крови матери ( $p = 0,001$ ) независимо от срока гестации. А поскольку дефицит  $25(\text{OH})\text{D}_3$  широко распространен среди беременных, именно этим объясняется и большое число новорожденных с дефицитом витамина D. При этом отмечено, что важнейшим фактором, позволяющим повысить концентрацию  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови беременных женщин и, как следствие, новорожденных детей, является дотация витамина D во время беременности [36–38].

Медианы значений витамина D в крови у младенцев на первой неделе жизни не достигают 15 нг/мл, а у большинства (85% новорожденных) уровень метаболита витамина D ниже 20 нг/мл и даже 10 нг/мл. Чаще выраженная недостаточность витамина D выявляется у глубоко недоношенных детей в зимнее время года по сравнению с летним периодом (8,1 [3,3–14,5] нг/мл против 17,9 [4,5–29,3] нг/мл,  $p < 0,05$ ) [39]. Однако даже на юге РФ уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови новорожденных составляет  $9,9 \pm 0,7$  нг/мл (у доношенных новорожденных —  $9,2 \pm 0,8$  нг/мл, у недоношенных —  $10,7 \pm 1,1$  нг/мл) [40].

## КОРРЕКЦИЯ ГИПОВИТАМИНОЗА D

Дозы витамина D, рекомендуемые во время беременности, составляют 800–1200 МЕ/сут. Однако у большинства беременных такая доза не позволяет обеспечить достаточный уровень 25(OH)D<sub>3</sub>. Увеличение дозы до 2000 МЕ/сут обеспечивает у большинства женщин оптимальный уровень витамина D в крови. При некоторых осложнениях беременности (преэклампсия, плацентарная недостаточность, гестационный сахарный диабет) оптимальной и безопасной является доза 4000 МЕ/сут в течение всей беременности [38].

Практические рекомендации по коррекции гиповитаминоза D в постнатальном периоде в настоящее время учитывают не только влияние витамина D на костно-мышечную систему, но и широкий спектр биологических эффектов в отношении других органов и систем организма ребенка. В связи с этим обсуждаются различные варианты профилактического приема витамина D у детей. Так, установлено, что при ежедневном потреблении витамина D в дозе 400 МЕ/сут уровень 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови достигает 20 нг/мл (50 нмоль/л), и этого достаточно для предотвращения у детей рахита и остеомалации. Для обеспечения же плеiotропного действия необходима сывороточная концентрация 25(OH)D<sub>3</sub> в пределах 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л), что достигается лишь при ежедневном потреблении более высокой дозы витамина D — до 2000 МЕ/сут [41].

Согласно Европейским рекомендациям ежедневная дотация витамина D после рождения должна составлять 400 МЕ независимо от типа вскармливания. Во втором полугодии доза увеличивается до 600 МЕ/сут с учетом поступления витамина D с пищей. При этом считается, что доза до 1000 МЕ/сут безопасна. Недоношенным детям назначают 400–800 МЕ/сут до постконцептуального возраста 40 нед., а затем переходят на дозы, рекомендуемые для доношенных младенцев [37, 42]. ESPGHAN рекомендует назначать недоношенным детям 800–1000 МЕ/сут витамина D. При этом показано, что суточная доза 800 МЕ у недоношенных детей значительно быстрее повышает концентрацию витамина D в течение 4 нед., чем доза 400 МЕ [42, 43].

В южных регионах Европы, независимо от типа вскармливания, витамин D назначают с рождения в дозе 400 МЕ/сут в течение всего первого года жизни. В то же время у отдельных групп детей (темнокожих, с патологией внутренних органов, при мальабсорбции) дозу увеличивают до 1000 МЕ/сут [44]. Эти же авторы рекомендуют назначать недоношенным детям с первых дней жизни 200–400 МЕ/сут витамина D (с учетом поступления с парентеральным питанием, фортификаторами, смесью для недоношенных). При достижении объема энтерального питания 100 мл/кг и массы тела 1500 г дозу витамина D увеличивают до 400–800 МЕ/сут.

В свою очередь, в США новорожденным детям с очень низкой массой тела профилактический прием витамина D рекомендуют начинать с дозы 200–400 МЕ/сут. При массе тела более 1500 г и полном энтеральном питании дозу увеличивают до 400 МЕ/сут (максимально до 1000 МЕ/сут) [45]. При этом у недоношенных детей рекомендуемые дозы не всегда позволяют достичь достаточного уровня кальцидиола в крови. При исходном низком уровне 25(OH)D<sub>3</sub> даже через 1 мес. приема витамина D в дозе 800 МЕ/сут только в 1/4 случаев содержание кальцидиола превышало 30 нг/мл [46]. В многоцентровом европейском шестилетнем исследовании показана низкая эффективность стандартных доз витамина D у детей более старшего возраста [47].

В соответствии с вышесказанным появление на российском фармацевтическом рынке новой формы выпуска витамина D в виде БАД Детримакс® Бэби представляет особый интерес. Детримакс® Бэби — чистый масляный раствор, в одной капле которого содержится 200 МЕ холекальциферола, может применяться у детей с рождения [48]. Флакон обеспечен специальным помповым дозатором, который позволяет очень точно оттитровать необходимую дозу, что особенно важно для удовлетворения ежедневной потребности в витамине D у маловесных и рожденных раньше срока детей. При этом особо следует отметить, что появление в арсенале врачей-неонатологов холекальциферола с дозой 200 МЕ в 1 капле позволяет адекватно подобрать индивидуальную дозу витамина D для маловесных, недоношенных и доношенных новорожденных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, недостаточная обеспеченность витамином D является проблемой общественного здравоохранения во всем мире. В силу многогранного регуляторного действия (на иммунитет, на биохимические и клеточные процессы) витамин D выступает чрезвычайно значимым фактором, определяющим благоприятное течение беременности, а также адекватное внутриутробное и постнатальное развитие ребенка. В связи с этим предупреждение недостаточной обеспеченности витамином D у беременных и новорожденных детей должно стать обязательным компонентом в профилактической работе не только педиатров и неонатологов, но и акушеров-гинекологов.

## Благодарность

Редакция благодарит компанию Unipharm за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

## Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Unipharm for the assistance in cooperation between the authors of this publication.

## Литература

1. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив*. 2018;10:115–127. DOI: 10.26442/terarkh20189010115-127.
2. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М. и др. Роль витамина D в системе мать — плацента — плод. *Практическая медицина*. 2016;1(93):26–31.
3. Vinkhuyzen A.A., Eyles D.W., Burne T.H. et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;164:161–167. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018.
4. Hollis B.W., Wagner C.L. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res*. 2017;5:17030. DOI: 10.1038/boneres.2017.30.
5. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112–123. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.
6. Grayson R., Hewison M. Vitamin D and human pregnancy. *Fetal Matern Med Rev*. 2011;22(1):67–90. DOI: 10.1017/S0965539511000039.
7. Савченко Т.Н., Щеплягина Л.А., Доброхотова Ю.Е. и др. Витамин D как маркер иммунного статуса женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза. *Terra Medica*. 2016;1–2:43–46.
8. Liu N.Q., Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):37–47. DOI: 10.1016/j.abb.2011.11.018.

9. Nguyen T.P., Yong H.E., Chollangi T. et al. Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction. *J Mol Med.* 2015;93:795–805. DOI: 10.1007/s00109-015-1267-1.
10. Kiely M.E., Zhang J.Y., Kinsella M. et al. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age birth in a large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:354–361. DOI: 10.3945/ajcn.116.130419.
11. Шилин Д.Е. Кальций, витамин D и формирование здорового скелета. М.; 2008.
12. Magnus P., Birke C., Vejrup K. et al. Cohort profile update: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):382–388. DOI: 10.1093/ije/dyw029.
13. Dawodu A., Tsang R.C. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr.* 2012;3(3):353–361. DOI: 10.3945/an.111.000950.
14. Al-Beltagi M., Rowiesha M., Elmashad A. et al. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(1):108–115. DOI: 10.1002/ppul.24552.
15. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr.* 2013;110:1895–1902. DOI: 10.1017/S0007114513001438.
16. Мальцева Л.И., Полукева А.С., Гарифуллова Ю.В. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. *Практическая медицина.* 2015;1(86):26–31.
17. Zhang Y., Gong Y., Xue H. et al. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG.* 2018;125(7):784–793. DOI: 10.1111/1471-0528.15060.
18. Yoon H.K. Gestational diabetes mellitus, fetal growth and vitamin D. *J Bone Metab.* 2017;24(3):155–159. DOI: 10.11005/jbm.2017.24.3.155.
19. Zhang C., Qiu C., Hu F.B. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3(11): e3753. DOI: 10.1371/journal.pone.0003753.
20. Purswani J.M., Gala P., Dwarkanath P. et al. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):231. DOI: 10.1186/s12884-017-1408-3.
21. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. *Практическая медицина.* 2020;3:17–22.
22. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(1):79–83. DOI: 10.17116/rosakush201616179-83.
23. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Возможности витамина D для снижения риска преэклампсии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(2):103–110. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110.
24. Dror D.K., Allen L.H. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010;68(8):465–477. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00306.x.
25. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Особенности состояния здоровья новорожденных в зависимости от обеспеченности их матерей витамином D во время беременности. *Казанский медицинский журнал.* 2017;98(5):691–696. DOI: 10.17750/KMJ2017-691.
26. Заячникова Т.Е., Белан Э.Б., Красильникова А.С. Дефицит витамина D в системе «мать — плацента — плод» как фактор риска нарушений физического и неврологического развития у недоношенных детей. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;5:20–25.
27. Yılmaz B., Aygün C., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1889–1893. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331430.
28. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H. et al. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2016;8(5):301. DOI: 10.3390/nu8050301.
29. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R. et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr.* 2015;166(5):1175–1180. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.055.
30. Zia Z., Hashemi Z., Moghtaderi M. et al. The effect of maternal vitamin D deficiency on increased risk for hyperbilirubinemia in term newborns. *Int J Pediatr.* 2020;8(4):11141–11147. DOI: 10.22038/ijp.2019.42133.3548.
31. Yang L.R., Li H., Yang T.Y. et al. Relationship between vitamin D deficiency and early-onset neonatal sepsis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics.* 2016;18(9):791–795 (in Chinese).
32. Ozdemir A.A., Cag Y. Neonatal vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):420–425. DOI: 10.12669/pjms.35.2.342.
33. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):128–139. DOI: 10.1007/s00223-012-9607-4.
34. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты. *Педиатрия.* 2017;96(4):171–179. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.
35. Tylavsky F., Kocak M., Murphy L. et al. Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: a 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients.* 2015;7(12):9918–9930. DOI: 10.3390/nu7125499.
36. Pludowski P., Grant W.B., Bhattoa H.P. et al. Vitamin D status in Central Europe. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1–12. DOI: 10.1155/2014/589587.
37. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125–135. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
38. Palacios C., De-Regil L.M., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:148–155. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.008.
39. Малявская С.И., Карамян В.Г., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63: (1):46–50. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-46-50.
40. Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А. и др. Обеспеченность витамином D новорожденных Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015;10(2):159–163. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10037.
41. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018.
42. Anderson-Berry A., Thoene M., Wagner J. et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One.* 2017;12(10):1–15. DOI: 10.1371/journal.pone.0185950.
43. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
44. Saggese G., Vierucci F., Prodam F. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018;44:1–40. DOI: 10.1186/s13052-018-0488-7.
45. Abrams S.A. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):1676–1683. DOI: 10.1542/peds.2013-0420.
46. Cho S.Y., Park H.K., Lee H.J. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr.* 2017;43:1–8. DOI: 10.1186/s13052-017-0361-0.
47. Kunz C., Hower J., Knoll A. et al. No improvement in vitamin D status in German infants and adolescents between 2009 and 2014 despite public recommendations to increase vitamin D intake in 2012. *Eur J Nutr.* 2019;58(4):1711–1722. DOI: 10.1007/s00394-018-1717-y.
48. Детримакс® бэби. Инструкция. (Электронный ресурс). URL: <https://detrimax.ru/instruktsiya-baby/> (дата обращения: 21.08.2020).

## References

1. Eremkina A.K., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Mirnaya S.S. Vitamin D: influence on the course and outcomes of pregnancy, fetal development and children's health in the postnatal period. *Therapeutic archive.* 2018;10:115–127 (in Russ.). DOI: 10.26442/terarkh20189010115-127.
2. Maltsev S.V., Mansurova G. Sh., Zakirova A.M. et al. The role of vitamin D in the mother-placenta-fetus system. *Practical medicine.* 2016;1(93):26–31 (in Russ.).
3. Vinkhuyzen A.A., Eyles D.W., Burne T.H. et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:161–167. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018.

4. Hollis B.W., Wagner C.L. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res.* 2017;5:17030. DOI: 10.1038/boneres.2017.30.
5. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism.* 2018;86:112–123. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.
6. Grayson R., Hewison M. Vitamin D and human pregnancy. *Fetal Matern Med Rev.* 2011;22(1):67–90. DOI: 10.1017/S0965539511000039.
7. Savchenko T.N., Shcheplyagina L.A., Dobrochotova Y.E. et al. Vitamin D is a marker of women's immune status with miscarriage of infectious genesis. *Terra Medica.* 2016;1–2:43–46 (in Russ.).
8. Liu N.Q., Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):37–47. DOI: 10.1016/j.abb.2011.11.018.
9. Nguyen T.P., Yong H.E., Chollangi T. et al. Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction. *J Mol Med.* 2015;93:795–805. DOI: 10.1007/s00109-015-1267-1.
10. Kiely M.E., Zhang J.Y., Kinsella M. et al. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age birth in a large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:354–361. DOI: 10.3945/ajcn.116.130419.
11. Shilin D.E. Calcium, vitamin D and formation of a healthy skeleton. *M.* 2008 (in Russ.).
12. Magnus P., Birke C., Vejrup K. et al. Cohort profile update: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol.* 2016;45(2):382–388. DOI: 10.1093/ije/dyw029.
13. Dawodu A., Tsang R.C. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. *Adv Nutr.* 2012;3(3):353–361. DOI: 10.3945/an.111.000950.
14. Al-Beltagi M., Rowiesha M., Elmashad A. et al. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(1):108–115. DOI: 10.1002/ppul.24552.
15. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr.* 2013;110:1895–1902. DOI: 10.1017/S0007114513001438.
16. Maltseva L.I., Polukeeva A.S., Garifullova Yu.V. The importance of vitamin D for women's health and reproductive potential. *Practical medicine.* 2015;1(86):26–31 (in Russ.).
17. Zhang Y., Gong Y., Xue H. et al. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: a systematic review based on data free of Hawthorne effect. *BJOG.* 2018;125(7):784–793. DOI: 10.1111/1471-0528.15060.
18. Yoon H.K. Gestational diabetes mellitus, fetal growth and vitamin D. *J Bone Metab.* 2017;24(3):155–159. DOI: 10.11005/jbm.2017.24.3.155.
19. Zhang C., Qiu C., Hu F.B. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3(11): e3753. DOI: 10.1371/journal.pone.0003753.
20. Purswani J.M., Gala P., Dwarkanath P. et al. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):231. DOI: 10.1186/s12884-017-1408-3.
21. Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G., Garifullova Yu.V. Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women. *Practical medicine.* 2020;3:17–22 (in Russ.).
22. Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G. Vitamin D and preeclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;16(1):79–83 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616179-83.
23. Vasilyeva E.N., Maltseva L.I., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Therapeutic significance of vitamin D and calcium in reducing the risk of preeclampsia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019;13(2):103–110 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110.
24. Dror D.K., Allen L.H. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev.* 2010;68(8):465–477. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00306.x.
25. Vasil'eva E.N., Mal'tseva L.I., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Health features of newborns depending on vitamin d level of their mothers during pregnancy. *Kazan medical journal.* 2017;98(5):691–696 (in Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2017-691.
26. Zayachnikova T.E., Belan E.B., Krasilnikova A.S. Vitamin D deficiency in the mother-placenta-fetus system as a risk factor for physical and neurological developmental disorder in premature infants. *RMJ. Medical Review.* 2019;5:20–25 (in Russ.).
27. Yılmaz B., Aygün C., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1889–1893. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331430.
28. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H. et al. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2016;8(5):301. DOI: 10.3390/nu8050301.
29. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R. et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr.* 2015;166(5):1175–1180. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.055.
30. Zia Z., Hashemi Z., Moghtaderi M. et al. The effect of maternal vitamin D deficiency on increased risk for hyperbilirubinemia in term newborns. *Int J Pediatr.* 2020;8(4):11141–11147. DOI: 10.22038/ijp.2019.42133.3548.
31. Yang L.R., Li H., Yang T.Y. et al. Relationship between vitamin D deficiency and early-onset neonatal sepsis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics.* 2016;18(9):791–795 (in Chinese).
32. Ozdemir A.A., Cag Y. Neonatal vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):420–425. DOI: 10.12669/pjms.35.2.342.
33. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):128–139. DOI: 10.1007/s00223-012-9607-4.
34. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N. et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D in the formation of anti-infective protection. *Pediatrics.* 2017;96(4):171–179 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.
35. Tylavsky F., Kocak M., Murphy L. et al. Gestational vitamin 25(OH) D status as a risk factor for receptive language development: a 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients.* 2015;7(12):9918–9930. DOI: 10.3390/nu7125499.
36. Pludowski P., Grant W.B., Bhattoa H.P. et al. Vitamin D status in Central Europe. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1–12. DOI: 10.1155/2014/589587.
37. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125–135. DOI: 10.1016/j.jsmb.2017.01.021.
38. Palacios C., De-Regil L.M., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:148–155. DOI: 10.1016/j.jsmb.2016.02.008.
39. Malyavskaya S.I., Karamyan V.G., Kostrova G.N., Lebedev A.V. Assessment of vitamin D level in the umbilical cord blood of the Arkhangelsk city infants born in winter time. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018;63(1):46–50 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-46-50.
40. Klimov L. Ya., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A. et al. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2015;10(2):159–163 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2015.10037.
41. National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". *M.: Pediatrician;* 2018 (in Russ.).
42. Anderson-Berry A., Thoene M., Wagner J. et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One.* 2017;12(10):1–15. DOI: 10.1371/journal.pone.0185950.
43. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
44. Saggese G., Vierucci F., Prodam F. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018;44:1–40. DOI: 10.1186/s13052-018-0488-7.
45. Abrams S.A. Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):1676–1683. DOI: 10.1542/peds.2013-0420.
46. Cho S.Y., Park H.K., Lee H.J. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr.* 2017;43:1–8. DOI: 10.1186/s13052-017-0361-0.
47. Kunz C., Hower J., Knoll A. et al. No improvement in vitamin D status in German infants and adolescents between 2009 and 2014 despite public recommendations to increase vitamin D intake in 2012. *Eur J Nutr.* 2019;58(4):1711–1722. DOI: 10.1007/s00394-018-1717-y.
48. Detrimax® baby. Instruction. (Electronic resource). URL: <https://detrimax.ru/instruktsiya-baby/> (access date: 21.08.2020).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Захарова Ирина Николаевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, ORCID iD 0000-0003-4200-4598.

**Мальцев Станислав Викторович** — д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, ORCID iD 0000-0002-6203-2134.

**Зубков Виктор Васильевич** — д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4, ORCID iD 0000-0001-8366-5208.

**Курьянинова Виктория Александровна** — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней СтГМУ, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д.310, ORCID iD 0000-0002-0731-7153.

**Дмитриев Андрей Владимирович** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д.9; профессор кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

**Мальцева Лариса Ивановна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д.36, ORCID iD 0000-0003-0999-4374.

**Верисокина Наталья Евгеньевна** — ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д.310, ORCID iD 0000-0001-5444-8351.

**Климов Леонид Яковлевич** — д.м.н., доцент, декан педиатрического факультета, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д.310, ORCID iD 0000-0001-7248-1614.

**Васильева Эльвира Николаевна** — к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, г. Чебоксары, Московский проспект, д.15, ORCID iD 0000-0002-7677-7735.

**Малаявская Светлана Ивановна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, 163000, Россия, г. Архангельск, проспект Троицкий, д.51, ORCID iD 0000-0003-2521-0824.

**Заплатников Андрей Леонидович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр. 1, ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

**Контактная информация:** Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.08.2020, поступила после рецензирования 01.09.2020, принята в печать 15.09.2020.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Irina N. Zakharova** — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Academician G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-4200-4598.*

**Stanislav V. Mal'tsev** — *Doct. of Sci. (Med.), professor of Academician G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-6203-2134.*

**Viktor V. Zubkov** — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Neonatology & Pediatrics, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-8366-5208.*

**Viktoriya A. Kur'yaninova** — *Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Stavropol State Medical University, 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-0731-7153.*

**Andrey V. Dmitriev** — *Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University, 9, Vysokovol'tnaya str., 390026, Russian Federation; professor of Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-8202-3876.*

**Larisa I. Maltseva** — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Kazan State Medical University — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-0999-4374.*

**Natal'ya E. Verisokina** — *assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University, 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5444-8351.*

**Leonid Ya. Klimov** — *Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Dean of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University, 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7248-1614.*

**Elvira N. Vasil'eva** — *Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, I.N. Ul'yanov Cheboksary State University, 15, Moskovskiy av., Cheboksary, 428015, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7677-7735.*

**Svetlana I. Malyavskaya** — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, North State Medical University, 51, Troitskiy av., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-2521-0824.*

**Andrey L. Zaplatnikov** — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, professor of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Vice-chancellor for Instructional Work, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-1303-8318.*

**Contact information:** Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests.** Received 18.08.2020, revised 01.09.2020, accepted 15.09.2020.



НОВИНКА ДЛЯ ДЕТЕЙ С РОЖДЕНИЯ!

**DETRIMAX<sup>®</sup>**  
**BABY**



восполняет недостаток витамина D  
у детей с рождения и способствует  
его поддержанию в норме



чистый\* масляный раствор  
холекальциферола во флаконе  
с удобным дозатором!



РЕКЛАМА

\* не содержит бензиловый спирт, арахисовое масло, ароматизаторы, красители, подсластители.

000 «Юнифарм», 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, Россия, тел.: +7 (495) 995-77-67

Свидетельство о государственной регистрации: № АМ.01.48.01.003.Р.000114.07.19

 **UNIPHARM**

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188

## Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани

И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблемам, связанным с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), преимущественно недифференцированных форм заболевания (нДСТ). Актуальность темы обусловлена высокой распространенностью данного патологического состояния. Генерализованный характер повреждения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы существенно сказывается на течении беременности и родов. Представлены осложнения, с которыми могут ассоциироваться беременность, роды и послеродовый период у женщин с нДСТ и которые обуславливают высокую потребность в оперативных пособиях: амнио-, эпизио- и перинеотомии, кесаревом сечении. Особое внимание уделено магнию, которому принадлежит одна из определяющих ролей в сложном биосинтезе экстрацеллюлярного матрикса при формировании соединительной ткани и в морфофункциональном состоянии фибробластов. Описаны используемые для выявления нарушений метаболизма соединительной ткани методики (определение уровня оксипролина и фибронектина в сыворотке крови, пирилинкса D и гликозаминогликанов в моче и др.). Ввиду отсутствия достоверных диагностических (биохимических и генетических) критериев нДСТ особое внимание обращено на необходимость комплексного подхода к оценке состояния пациенток с использованием данных анамнеза, результатов клинично-инструментального и лабораторного обследования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дисплазия соединительной ткани, гемостаз, осложнения беременности и родов, дефицит магния, дисфункция эндотелия, маркеры распада коллагена, пролапс гениталий.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ильина И.Ю., Чикишева А.А. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):182–188. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188.

## Course of the pregnancy in women with connective tissue disorders

I.Yu. Il'ina, A.A. Chikisheva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper discusses connective tissue disorders (CTD), in particular, undifferentiated connective tissue disease (UCTD) whose importance is accounted for by a high prevalence of this condition. Generalized connective tissue damage that involves reproductive system significantly affects the course of pregnancy and delivery. The complications of pregnancy, delivery, and postpartum period in women with UCTD which often require surgical procedures (i.e., amniotomy, episiotomy, perineotomy, C-section etc.) are described. The paper highlights the role of magnesium which is of crucial importance for the complex biosynthesis of extracellular matrix during connective tissue formation and fibroblast morphological functional status. The tests for connective tissue metabolic disorders (blood oxypoline and fibronectin, urine pyrilinks-D and glycosaminoglycans etc.) are addressed. Considering the lack of the reliable diagnostic (biochemical and genetic) criteria for UCTD, the authors advocate the need for a complex examination using anamnestic data and the results of clinical, instrumental, and laboratory tests.

**KEYWORDS:** connective tissue disorders, hemostasis, complications of pregnancy and delivery, magnesium deficiency, endothelial dysfunction, markers of collagen degradation, genital prolapse.

**FOR CITATION:** Il'ina I.Yu., Chikisheva A.A. Course of the pregnancy in women with connective tissue disorders. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):182–188. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188.

### ВВЕДЕНИЕ

Значительное внимание к проблеме дисплазии соединительной ткани (ДСТ) связано с широкой распространенностью отдельных ее проявлений в популяции, которая колеблется от 26 до 80% [1, 2]. Так, например, встречаемость малых недифференцированных форм составляет 68,8% [3, 4].

Различные сочетания внешних и внутренних проявлений ДСТ обуславливают разнообразные соединительнотканые синдромы и несиндромные формы [5–7].

ДСТ — это нутрициально и генетически детерминированное состояние, которое развивается в результате нарушения метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах и характеризуется аномалиями структуры компонентов внеклеточного матрикса (волокон и основного вещества гелеобразной среды) с прогрессивными морфофункциональными изменениями различных систем и органов [8–13].

В зависимости от особенностей этиологии различают дифференцированные и недифференцированные фор-



мы ДСТ. К дифференцированным (синдромным) формам ДСТ относят болезни монофакторного характера с установленным генным дефектом, известным типом наследования и с выраженной и четко очерченной клинической картиной. Классическим примером синдромных форм ДСТ являются синдромы Марфана и Элерса — Данло, несовершенный остеогенез и некоторые другие редкие генетические синдромы [14–17].

Недифференцированные формы ДСТ (нДСТ) имеют полигенно-мультифакторную природу. То есть причинами развития данного патологического процесса являются полиморфизмы или мутации большого числа генов в различных сочетаниях, а также воздействие разнообразных факторов внешней среды. Клинические проявления нДСТ (сколиоз, выраженное плоскостопие, гиперподвижность суставов, варикозная болезнь, геморрой, пролапс митрального клапана, грыжи, миопия, пролапс гениталий и т. д.) не укладываются ни в одну из известных дифференцированных наследственных болезней, хотя иногда клиническая картина может быть сходной [1, 5, 10, 18, 19]. Однако, несмотря на высокую распространенность нДСТ среди населения, распознаваемость ее не превышает 2,4% [3, 5, 9].

Интересен тот факт, что сочетание отдельных признаков нДСТ является основой для постановки диагноза ДСТ, но отдельно взятый признак может не быть строго специфичным для дисплазии [10, 20]. Генерализованный характер повреждения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы значительно отражается на течении беременности и родов. Однако данный аспект проблемы нДСТ остается недостаточно изученным [3, 9].

Контроль синтеза коллагена осуществляется на всех его этапах и зависит от специфических ферментов (на разных этапах это аскорбиновая кислота, медь, кальций, железо, селен, цинк и др.) [1, 21]. Известно, что в сложном биосинтезе экстрацеллюлярного матрикса при формировании соединительной ткани и морфофункциональном состоянии фибробластов одна из определяющих ролей принадлежит магнию [22, 23].

Магний является одним из основных элементов, который участвует в обеспечении важных биохимических и физиологических процессов в организме человека, он принимает участие в энергетическом, пластическом и электролитном обмене, стимулирует многие клеточные процессы [1, 22]. Физиологически обмен магния в организме является обязательным условием здоровья человека [10, 24]. Всемирная организация здравоохранения в 1994 г. классифицировала недостаточность магния как заболевание, имеющее свой код в МКБ-10: E 61.3. Диагноз «недостаточность магния» чаще встречается как сопутствующий. В России распространенность дефицита магния среди населения колеблется от 16 до 42% [25], т. е. это один из самых распространенных видов нутриентного дефицита в популяции, что, безусловно, не может не сказаться на качестве протекания беременности [26, 27].

Для женщин детородного возраста потребность в магнии, при условии исходно нормального его содержания, составляет 280 мг/сут, для женщин в период беременности — 350 мг/сут, в период лактации — 390 мг/сут [10]. Более точная суточная потребность в магнии для беременных и кормящих составляет 10–15 мг на 1 кг массы тела и 5 мг на 1 кг массы тела для взрослых здоровых лиц [10].

Дефицит магния у беременных с ДСТ усугубляет уже имеющиеся нарушения синтеза коллагена и формирует порочный круг, ухудшающий течение беременности. В целом у пациенток с ДСТ, особенно на фоне дефицита магния, риск развития осложнений во время беременности и родов значительно выше, чем в популяции [26, 27]. Дефицит упомянутых выше витаминов и микроэлементов также может стать причиной развития осложнений беременности [2, 5].

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ДСТ

ДСТ — это состояние, сопряженное с риском развития различных акушерских осложнений [9, 28–30].

Соединительная ткань образует опорный каркас для всех тканей и органов и имеет формоопределяющее значение, поэтому ее состояние в значительной степени влияет, в частности, на течение и исход беременности. Известно, что при патологии соединительной ткани достоверно чаще встречается преэклампсия, которая занимает 2–3-е место в структуре причин материнской смертности и является основной причиной перинатальной смертности и заболеваемости [3]. У 12,5–21,9% женщин с нДСТ имеют место преждевременные роды [3, 31]. У данной категории пациенток часто наблюдаются аномалии родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, чаще развивается первичная слабость схваток [32, 33]. Преждевременное излитие околоплодных вод, в свою очередь, существенно повышает риск отслойки плаценты, развития инфекционных осложнений [26, 29, 33]. Кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах возникают у 7–12,7% рожениц с нДСТ [34], что, возможно, вызвано нарушением сократительной активности и изменениями сосудистой системы. Изменение скорости кровотока и венозного давления у пациенток с нДСТ с висцеральными проявлениями, особенно при сердечно-сосудистой патологии, влияет на маточно-плацентарное кровообращение и в конечном итоге на сократительную деятельность матки и состояние плода [35]. Также у женщин с нДСТ частота родового травматизма (разрывы промежности, влагалища и шейки матки) достигает 21,7–26,8%, что связывают с системным дефектом соединительной ткани [3, 9]. Кроме того, у пациенток с ДСТ нередко возникает несостоятельность рубца на матке [36].

Перечисленные осложнения во время беременности, в родах и в послеродовом периоде являются причиной высокой потребности в оперативных пособиях: амнио-, эпизио- и перинеотомии, кесаревом сечении [36].

Не последнюю роль ДСТ играет в развитии истмико-цервикальной недостаточности. Некоторые авторы утверждают, что при низком индексе Варге, наличии фенотипических маркеров ДСТ, повышении уровня оксипролина в суточной моче можно с высокой вероятностью прогнозировать развитие истмико-цервикальной недостаточности [37, 38].

Чем более выражены проявления ДСТ на полиорганном уровне, тем чаще имеют место быстрые и стремительные роды. Патологические роды в этом случае являются провоцирующим фактором, запускающим механизм формирования пролапса гениталий, который быстро прогрессирует, сложнее поддается хирургической коррекции и характеризуется высокой частотой развития рецидива в послеоперационном периоде [4, 5]. Степень тяжести

пролапса гениталий и сроки его возникновения находятся в прямой зависимости от выраженности клинических проявлений нДСТ [4].

У женщин с нДСТ чаще регистрируются патология плода и новорожденного, задержка внутриутробного развития плода, хроническая гипоксия плода, втрое чаще рождаются недоношенные дети, выше процент больных новорожденных. В структуре заболеваемости новорожденных от матерей с нДСТ чаще встречаются врожденные пороки развития (крипторхизм, дисплазия тазобедренного сустава). Дети рождаются с более низкой массой тела, низким баллом по шкале Апгар [9, 29].

И беременность, и нДСТ отрицательно влияют на метаболизм коллагена. Дефицит ряда микроэлементов у беременных с нДСТ способствует ее утяжелению. Магний — один из основных кофакторов ферментов метаболизма соединительной ткани. Известно, что дефицит магния способствует развитию плацентарной недостаточности с 12-кратным увеличением частоты задержки развития плода (отношение шансов 12,6; 95% доверительный интервал 1,5–106;  $p=0,0015$ ) [36].

Для физиологической беременности характерно возрастание коагулянтного потенциала и почти двукратное увеличение содержания всех факторов свертывания на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности [39]. Инвазия трофобласта и нормальное функционирование плаценты являются сложным процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией. Нарушение процессов инвазии трофобласта на фоне синдрома дисфункции эндотелия не приводит к физиологической перестройке спиральных артерий, и они остаются чувствительными к патологическим изменениям гемодинамики материнского организма. Прогрессирование беременности в таких условиях ведет к нарушению плацентарной перфузии и последующим осложнениям — невынашиванию беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, задержке роста плода [29, 34, 36]. Вероятно, именно дисфункция эндотелия, развивающаяся у беременных, страдающих сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, аутоиммунными заболеваниями, тромбофилиями, приводит к нарушению микроциркуляции в плаценте и препятствует нормальному течению беременности [7].

Генерализованное уменьшение содержания коллагена в тканях при нДСТ у беременных нередко ассоциируется с неполноценностью сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, ослаблением способности тромбоцитов к агрегации и нарушением реакции высвобождения, адгезии тромбоцитов, ретракции сгустка [40], нарушением коагуляционного гемостаза, характеризующегося количественным снижением факторов свертывания крови (VIII, IX) [40–42].

Тромбогеморрагический синдром при беременности у пациенток с нДСТ характеризуется рассеянным внутрисосудистым свертыванием крови с образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови, блокирующих микроциркуляцию в жизненно важных органах. Однако сдвиги гемостатического потенциала крови у пациенток с нДСТ возникают также из-за дисбаланса макро- и микроэлементов, недостаточного содержания эссенциальных металлов [40]. В литературе

имеются данные, указывающие на то, что дефицит микро- и макроэлементов у беременных с нДСТ способствует нарушению гемокоагуляционного каскада и маточно-плацентарного кровотока [43].

## Диагностика ДСТ

Существуют клинические критерии оценки выраженности ДСТ [4]. Каждый симптом оценивается в баллах, количество баллов суммируется, и определяется степень тяжести ДСТ. Сумма баллов до 9 соответствует легкой степени тяжести (маловыраженная), от 10 до 16 — средней степени тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше — тяжелой степени (выраженная).

У пациентов более старшего возраста бывает трудно дифференцировать инволютивные изменения и проявления ДСТ, так как часто диспластические признаки после 25 лет отражают генетически запрограммированный процесс дегенерации соединительной ткани [44]. Специалистами рассчитаны коэффициенты для многих внешних и внутренних признаков ДСТ, определяющие их значимость в постановке диагноза. Так, например, диагностический коэффициент для сколиоза позвоночника с юности равен 13,53, для миопии — 5,74 и т. д. Если сумма баллов при сложении диагностических коэффициентов симптомов достигает минимального порога, равного 17, то это с вероятностью 95% свидетельствует о наличии у пациента ДСТ [2].

Как уже было указано выше, несмотря на высокую распространенность нДСТ среди населения и на разработанные специальные диагностические критерии [1, 2, 4], основанные на клинических проявлениях, распознаваемость данного патологического процесса не превышает 2,4% [3, 5, 9].

В связи с несовершенством методов диагностики ДСТ очевидна необходимость биохимического исследования метаболизма структурных компонентов соединительной ткани. С этой целью определяются метаболиты распада коллагена, которые активно используются в качестве лабораторных маркеров остеопороза, указывающих на степень резорбции костной ткани. По результатам исследований мы косвенно можем судить и о степени выраженности ДСТ. Кроме того, биохимические методики можно использовать в ходе динамического наблюдения для оценки эффективности проводимых мероприятий по профилактике соединительнотканых осложнений и составления прогноза течения диспластического процесса [5].

Из белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани чаще всего исследуют *оксипролин* в сыворотке крови по методике R.E. Neuman и M.A. Logan и в моче — по методике L. Bergman и R. Loxley. Забор биоматериала проводится после соблюдения в течение трех предшествующих суток ограничивающей диеты [1, 2, 5].

По соотношению общего и свободного оксипролина в суточной моче можно судить о степени нарушений метаболизма соединительной ткани. Однако для диагностических целей важно, что интенсивность выделения оксипролина существенно зависит от возраста пациента, времени суток, характера питания [1, 4]. Количество оксипролина в моче зависит от поступления коллагена с пищей, поэтому некоторые авторы предлагают проводить данный метод исследования после 12-часового голодания, что, по их мнению, исключает влияние коллагена пищи на результат обследования [9, 45, 46].

Также имеются данные о высокой корреляции между повышением уровня оксипролина в сыворотке крови и результатами иммуногистохимического исследования тканей, что указывает на несостоятельность мышц тазового дна. В ходе исследования выявлено, что определение уровня оксипролина имеет низкую специфичность и само по себе малоинформативно. Для повышения качества диагностики нДСТ необходимо сопоставлять лабораторные маркеры с клиническими данными [45, 46].

Определенное значение имеет также содержание *C-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) телопептидов (продуктов распада коллагена I типа)* в сыворотке крови. Это неспирализованные концы проколлагена, отщепляемые при созревании коллагена [1, 4]. Между количеством этих телопептидов и синтезом коллагена в клетке наблюдается обратная зависимость, т. е. чем больше телопептидов вне клетки, тем меньше синтез коллагена [4].

Определение в моче уровня пирилинкса D (ДПИД, дезоксипиридинолин), традиционно используемого в качестве маркера резорбции костной ткани, позволяет судить о разрушении коллагена I типа, нити которого связаны посредством пиридиновых связей: пиридинолина и дезоксипиридинолина. Последний выделяется в кровотоки и экскретируется с мочой в неизменном виде, и на его уровень не влияет прием пищи. Содержание пирилинкса D оценивают в утренней порции мочи [45, 46].

О катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани можно судить по величине экскреции *гликозаминогликанов (ГАГ)* в суточной моче. У пациентов с различными клиническими вариантами болезней соединительной ткани обычно имеет место повышенное выведение ГАГ с мочой [2, 9].

Для оценки метаболизма коллагена можно также определять содержание *фибронектина* в сыворотке крови. Фибронектин — это высокомолекулярный гликопротеид, который связывает между собой коллагеновые волокна, ГАГ, фибрин и др. [45, 46]. Дефицит фибронектина, как правило, указывает на нарушение синтеза коллагена, которое наблюдается и при ДСТ.

С целью выявления дефицита *магния* определяют его уровень в периферической крови, а также в сыворотке и плазме крови. Определение содержания магния в плазме крови в настоящее время считается более физиологичным по сравнению с определением уровня магния в сыворотке, так как он взаимодействует с белками плазмы крови. По результатам многочисленных исследований были определены оптимальные уровни магния в плазме крови, которые колеблются в диапазоне 0,80–0,85 ммоль/л [10, 47]. Сравнение уровня магния в плазме с уровнем магния в сыворотке является диагностической ошибкой. Активно развивающимся направлением современных клинических исследований считается установление референсных значений уровней магния в различных биосубстратах крови [10, 45].

Магний можно также определять в суточной моче. Однако следует отметить, что содержание магния в суточной моче как биомаркера его дефицита характеризуется довольно широкой вариабельностью [10]. В связи с этим на сегодняшний день определение уровня магния в моче в основном используется для оценки насыщения магниевое депо организма при приеме магниесодержащих препаратов и препаратов, влияющих на обмен магния [10].

Для ранней диагностики дефицита магния определяют его содержание в слюне, которое в норме составляет 0,4–0,9 ммоль/л. Важной положительной особенностью этого анализа является малоинвазивность. Однако в ходе исследований была обнаружена взаимосвязь между электролитным составом потребляемой воды и содержанием ионов магния в слюне, что сказывается на информативности полученных результатов [10, 48, 49].

В литературе имеются сведения о наличии статистически значимой связи между концентрацией матриксных металлопротеиназ (ММП) в периферической крови (ММП-1, ММП-9), уровнем магния и выраженностью варикозной трансформации вен нижних конечностей. То есть, по мнению авторов, определение уровня ММП и ионов магния, характеризующих ДСТ, позволяет прогнозировать развитие хронической венозной недостаточности нижних конечностей и оценивать ее выраженность [50].

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДСТ

Вопрос о ведении пациентов с разнообразными проявлениями соединительнотканной дисплазии сегодня обсуждается многими специалистами. Разработаны вопросы курации пациентов со сколиозами, миопией, пролапсом митрального клапана, плоскостопием, синдромом Марфана [2, 9]. Однако единой программы ведения пациентов с многочисленными проявлениями ДСТ до настоящего момента нет.

Имеются схемы лечения и диспансерного наблюдения за пациентами с наследственными заболеваниями соединительной ткани. Обязательными компонентами данного наблюдения являются диетотерапия, лечебная физкультура, массаж, физиотерапия, психотерапия, прием витаминов, микроэлементов и метаболитов [2, 3, 9]. Основной целью данных лечебных мероприятий является стимуляция коллагенообразования и коррекция нарушений синтеза и катаболизма ГАГ.

Принципы диетотерапии включают в себя потребление пищи, богатой белком, аминокислотами, индивидуально подобранными биодобавками, содержащими незаменимые аминокислоты, особенно лизин, аргинин, метионин, лейцин, изолейцин и валин. Дополнительно назначают продукты, обогащенные макро- (кальций, фосфор, магний) и микроэлементами (медь, цинк, селен, марганец, фтор, ванадий, кремний, бор), которые являются кофакторами ферментов, активирующих синтез коллагена, и необходимы для нормальной минерализации костной системы [1–3, 9].

Для нормализации синтеза коллагена необходимы витамины группы В: В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, которые также нормализуют белковый обмен. Витамины С и Е, кроме своего положительного влияния на синтез коллагена, обладают антиоксидантной активностью. Цинк входит в состав 200 металлоферментов организма, он необходим для осуществления синтеза РНК, ДНК, инсулина, гормона роста, тестостерона, метаболизма белков и липидов, а также для регуляции функции Т-лимфоцитов. Селен повышает протективные свойства иммунной системы и обладает антиоксидантной активностью [2, 3].

Схема приема препаратов, направленных на нормализацию метаболизма коллагена, должна активизировать пластические процессы в соединительной ткани, стимулировать ее биосинтез. С целью стабилизации синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, для

стимуляции метаболических и коррекции биоэнергетических процессов, по мнению большинства специалистов, занимающихся данной проблемой, должно назначаться как минимум 3 курса базисной терапии с перерывами в течение года [2, 3, 9]. По результатам биохимических анализов (определение оксипролина, С-концевых телопептидов, пирилинкса D), на основании которых можно судить о степени распада коллагеновых структур, установлено, что более длительная реабилитационная терапия (3 курса в течение года) приносила более стабильный результат по сравнению с 1 или 2 курсами терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентки с патологией соединительной ткани относятся к группе высокого риска развития осложненной беременности и родов — прерывания беременности, преэклампсии, плацентарной недостаточности, аномалий родовой деятельности и др., что требует особых подходов к их ведению. К сожалению, на сегодняшний день большинство биохимических и генетических методов, используемых при диагностике ДСТ, практически врачу недоступны. Кроме того, не разработано единых принципов клинико-инструментального обследования больного и унифицированных критериев диагностики. Совершенствование методов диагностики патологии соединительной ткани, проведение адекватных профилактических и лечебных мероприятий позволят предотвратить развитие осложнений и повысят вероятность благоприятных исходов беременности [9, 21, 26].

## Литература

- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009;9(4):15–18.
- Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: БЛАНКОМ; 2007.
- Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(1):2–76. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
- Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии. Акушерство и гинекология. 2013;4:74–79.
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С. Оптимизация методов лечения, направленных на улучшение процессов коллагенообразования, у женщин с дисплазией соединительной ткани. Вестник РУДН. Медицина. 2009;5:76–82. I.
- Gazit Y., Jacob G., Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. Rambam Maimonides Med J. 2016;7(4).e0034. DOI: 10.5041/RMMJ.10261.
- Kiss J., Balla B., Kosa J.P. et al. Gene expression patterns in the bone tissue of women with fibrous dysplasia. Am J Med Genet A. 2010;152A (9):2211–2020. DOI: 10.1002/ajmg.a.33559.
- Золото Е.В. Дисплазия соединительной ткани — проблема в современной медицине. Университетская клиника. 2018;4(29):109–116.
- Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. 2008;2:22–28.
- Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. РМЖ. 2008;16(4):230.
- Boudin E., van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):707–723. DOI: 10.1016/j.beem.2018.06.003.
- Martins K.F., Jarmy-DiBella Z.I., Fonseca A.M. et al. Evaluation of demographic, clinical characteristics and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women. Neurourol Urodynam. 2011;30:1325–1328.
- Perumal R.K., Perumal S., Thangam R. et al. Ollagen-fucoidan blend film with the potential to induce fibroblast proliferation for regenerative applications. Int J Biol Macromol. 2018;106:1032–1040.
- Друк И.В., Рождественский А.С., Смяловский Д.В. и др. Церебральный сосудистый синдром дисплазии соединительной ткани как причина субарахноидальных кровоизлияний у пациентов молодого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12–2):15–22. DOI: 10.17116/jnevro201811812215.
- Forlino A., Marini J.C. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2016;387(10028):1657–1671. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 00728-X.
- Marini J.C., Forlino A., Bächinger H.P. et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers. 2017;18(3):17052. DOI: 10.1038/nrdp.2017.52.
- Meester J.N., Verstraeten A., Schepers D. et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. Ann Cardiothorac Surg. 2017;6(6):582–594. DOI: 10.21037/acs.2017.11.03.
- Веропотвелян П.Н., Цехмистренко И.С., Веропотвелян Н.П., Гацелюк С.В. Стратегический взгляд на факторы риска пролапса гениталий и способы их коррекции. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2016;3(100):66–74.
- Щербинина Н.А., Алаяя Ламаи. Факторы риска возникновения пролапса гениталий у женщин в перименопаузе с дисплазией соединительной ткани и их коррекция. Вестник проблем биологии и медицины. 2016;2(128):135–139.
- Garcia-Gonzalez M., Rodríguez-Lozano B., Bustabad S., Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into defn itedisease. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(5):739–745.
- Ходжаева З.С., Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование применения препаратов магния у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 2011;3:57–63.
- Шилов А.М., Мельник М.В., Свиридова А.Ю. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния. Фарматека. 2010;20:35–38.
- Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. Magnesium Research. 2009;22(4):235–246.
- Shankar H., Kumar N., Sandhir R. et al. Association of dietary intake below recommendations and micronutrient deficiencies during pregnancy and low birthweight. J Perinat Med. 2019;47(7):724–731. DOI: 10.1515/jpm-2019-0053.
- Wallace E., Lowry J., Smith S.M., Fahey T. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review. BMJ Open. 2013;3(7): e002929. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002929.
- Чайка В.К., Железная А.А., Лунова Н.Н. Ведение осложненной беременности у беременной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (клинический случай). Медико-социальные проблемы семьи. 2019;24(1):104–111.
- Eltayeb R., Rayis D.A., Sharif M.E. et al. The prevalence of serum magnesium and iron deficiency anaemia among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2019;113(1):31–35. DOI: 10.1093/trstmh/try109.
- Грачева О.Н., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани во время беременности: феноменология, этиология, дефицит магния и молекулярные механизмы. М.: Миклош; 2012.
- Жабченко И.А., Олешко В.Ф. Особенности течения беременности и родов, состояние плода и новорожденного у женщин с нарушениями обтурационной функции шейки матки при гестации. Охрана материнства и детства. 2016;1(27):5–9.
- Железная А.А., Вустенко В.В., Межова О.К. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике. Медико-социальные проблемы семьи. 2015;20(3–4):55–57.
- Анастасьева В.Г., Трунченко Н.В. Особенности течения беременности и исхода родов у беременных с пролапсом митрального клапана. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007;3(55):18–22.
- Manuck T.A. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: a review. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(2):89–93. DOI: 10.1016/j.siny.2016.01.001.

33. Vink J., Feltovich N. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):106–112. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
34. Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. *Акушерство и гинекология.* 2012;3:4–8.
35. Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Амирасланов Э.Ю. и др. Акушерские осложнения и недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал им. акад. Б.В. Петровского.* 2015;2:47–52.
36. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю. и др. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(5):11–21.
37. Кононенко И.С., Жукова Н.П. Генетические предикторы истмико-цервикальной недостаточности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(2):29–34. DOI: 10.17116/rosakush2020002129.
38. Кравченко Е.Н., Тышкевич О.С. Диагностика недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани. *Вести МАНЭБ в Омской области.* 2014;1(4):4–7.
39. Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. и др. Патология сердца и беременность: учебное пособие. М.; 2018:9–43.
40. Кудинова Е.Г. Коррекция изменений в системе гемостаза у беременных с наследственными нарушениями соединительной ткани с использованием витаминно-минеральных комплексов. *РМЖ. Мать и дитя.* 2014;22(19):1406–1411.
41. Vagelli R., Tani C., Mosca M. Pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Practical messages from the EULAR guidelines.* *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(2):115–121. DOI: 10.20452/pamw.3906.
42. Watson S.P., Lowe G.C., Lordkipanidzé M., Morgan N.V. GAPP consortium. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J. Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):351–363. DOI: 10.1111/jth.12199.
43. Stevens D.U., Al-Nasiry S., Bulten J., Spaanderman M.E.A. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013;34(9):805–809. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.05.008.
44. Сметник В.П. Медицина климактерия. М.: Литера; 2006.
45. Тарабанова О.В., Крутова В.А., Ордокова А.А. и др. Лабораторные и иммуногистохимические предикторы рецидива пролапса гениталий. *Сеченовский вестник.* 2017;4(30):42–50.
46. Фадеева Т.С. Биохимические и клинические проявления дисплазии соединительной ткани у женщин с опущениями и выпадениями внутренних половых органов. *Образование и наука в современных условиях.* 2016;2–1 (7):61–62.
47. Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J. et al. PREVENT Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension.* 2013;61(6):1161–1167. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01333.
48. Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Маркарова Г.В. Основы биохимии тканей и органов полости рта: учебное пособие. Ставрополь; 2012.
49. Henkin R.I., Gouliouk V., Fordyce A. Distinguishing patients with glossopyrosis from those with oropyrosis based upon clinical differences and differences in saliva and erythrocyte magnesium. *Arch. Oral Biol.* 2012;57(2):205–210. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.08.010.
50. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшеничников А.С. и др. Концентрация матричных металлопротеиназ и ионов магния при варикозной болезни вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(4):24–28.
51. Smolnova T. Yu., Adamyan L.V. Time course of changes in the phenotypic signs of connective tissue dysplasia at different ages: the urgency of the problem in obstetrics and gynecology. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;4:74–79 (in Russ.).
52. Ilna I.Yu., Dobrohotova Yu.E., Zhdanova M.S. Optimization of the methods of the treatment, directed toward an improvement in the processes of collagen formation, in women with dysplasia of the connective tissue. *Vestnik RUDN. Meditsina.* 2009;5:76–82 (in Russ.).
53. Gazit Y., Jacob G., Grahame R. Ehlers-Danlos Syndrome-Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J.* 2016;7(4):e0034. DOI: 10.5041/RMMJ.10261.
54. Kiss J., Balla B., Kosa J.P. et al. Gene expression patterns in the bone tissue of women with fibrous dysplasia. *Am J Med Genet A.* 2010;152A (9):2211–2020. DOI: 10.1002/ajmg.a.33559.
55. Zoloto E.V. Connective tissue dysplasia — a problem in modern medicine. *University Clinic.* 2018;4(29):109–116. DOI: 10.26435/uc.v0i4 (29).252.
56. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. Dysplasia of connective tissue: the main clinical syndromes, the formulation of the diagnosis, treatment. *Lechaschi Vrach J.* 2008;2:22–28 (in Russ.).
57. Torshin I. Yu., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *RMJ.* 2008;16(4):230 (in Russ.).
58. Boudin E., van Hul W. Sclerosing bone dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):707–723. DOI: 10.1016/j.beem.2018.06.003.
59. Martins K.F., Jarmy-DiBella Z.I., Fonseca A.M. et al. Evaluation of demographic, clinical characteristics and genetic polymorphism as risk factors for pelvic organ prolapse in Brazilian women. *NeuroUrol Urodynam.* 2011;30:1325–1328.
60. Perumal R.K., Perumal S., Thangam R. et al. Collagen-fucoidan blend film with the potential to induce fibroblast proliferation for regenerative applications. *Int J Biol Macromol.* 2018;106:1032–1040.
61. Druk I.V., Rozhdestvensky A.S., Smyalovsky D.V. et al. Cerebral vascular syndrome of connective tissue dysplasia as a cause of subarachnoid hemorrhage in young patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12–2):15–22. DOI: 10.17116/jnevro201811812215.
62. Forlino A., Marini J.C. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2016;387(10028):1657–1671. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 00728-X.
63. Marini J.C., Forlino A., Bächinger H.P. et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;18(3):17052. DOI: 10.1038/nrdp.2017.52.
64. Meester J.N., Verstraeten A., Schepers D. et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loey-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6(6):582–594. DOI: 10.21037/acs.2017.11.03.
65. Veropotvelyan P.N., Tsekhmistrenko I.S., Veropotvelyan N.P., Gatselyuk S.V. A strategic look at risk factors for genital prolapse and how to correct them. *Medical aspects of women's health.* 2016;3(100): 66–74 (in Russ.).
66. Shcherbinina N.A., Alaya Lamia. Risk factors for genital prolapse in perimenopausal women with connective tissue dysplasia and their correction. *Bulletin of problems of biology and medicine.* 2016;2(128):135–139 (in Russ.).
67. Garcia-Gonzalez M., Rodriguez-Lozano B., Bustabad S., Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into defined disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(5):739–745.
68. Khodzhayeva Z.S., Gurbanova S.R. Clinical and pathogenetic rationale for the use of magnesium preparations in pregnant women with isthmio-cervical insufficiency and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Obstetrics and Gynecology (Moscow).* 2011;3:57–63 (in Russ.).
69. Shilov A.M., Melnik M.V., Sviridova A.U. Connective tissue dysplasia and magnesium deficiency. *Farmateka.* 2010;20:35–38 (in Russ.).
70. Barbaggio M., Belvedere M., Dominguez L.J. Magnesium homeostasis and aging. *Magnesium Research.* 2009;22(4):235–246.
71. Shankar H., Kumar N., Sandhir R. et al. Association of dietary intake below recommendations and micronutrient deficiencies during pregnancy and low birthweight. *J Perinat Med.* 2019;47(7):724–731. DOI: 10.1515/jpm-2019-0053.
72. Wallace E., Lowry J., Smith S.M., Fahey T. The epidemiology of malpractice claims in primary care: a systematic review. *BMJ Open.* 2013;3(7): e002929. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002929.
73. Chaika V.K., Zheleznyaya A.A., Luneva N.N. Management of a complicated pregnancy in a pregnant woman with undifferentiated connective tissue dysplasia (clinical case). *Medical and social problems of the family.* 2019;24(1):104–111 (in Russ.).

## References

1. Ilna I. Yu., Dobrohotova Yu.E., Zhdanova M.S. Impact of connective tissue dysplasia on the development of genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2009;9(4):15–18 (in Russ.).
2. Nechaeva G.I., Viktorova I.A. Connective tissue dysplasia: terminology, diagnostics, patient management tactics. *Omsk: BLANKOM;* 2007:11–47 (in Russ.).
3. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia *Medical news of north Caucasus.* 2016;11(1):2–76 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.

27. Eltayeb R., Rayis D.A., Sharif M.E. et al. The prevalence of serum magnesium and iron deficiency anaemia among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2019;113(1):31–35. DOI: 10.1093/trstmh/try109.
28. Gracheva O.N., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia during pregnancy: phenomenology, etiology, magnesium deficiency and molecular mechanisms. M.: Miklos; 2012 (in Russ.).
29. Zhabchenko I.A., Oleshko V.F. Peculiarities of pregnancy course and delivery, fetus and newborn condition in women with obstructive failure of cervix function. *Okhrana materinstva i detstva.* 2016;1(27):5–9 (in Russ.).
30. Zheleznyaya A.A., Vustenko V.V., Mezheva O.K. The value of undifferentiated connective tissue dysplasia in obstetric and gynecological practice. Medical and social problems of the family. 2015;20(3–4):55–57 (in Russ.).
31. Anatasheva V.G., Trunchenko N.V. Peculiarities of pregnancy development and confinement outcome in women with mitral valve prolapse. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS.* 2007;3(55):18–22 (in Russ.).
32. Manuck T.A. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: a review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):89–93. DOI: 10.1016/j.siny.2016.01.001.
33. Vink J., Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):106–112. DOI: 10.1016/j.siny.2015.12.009.
34. Komissarova L.M., Karachayeva A.N., Kesova M.I. The course of pregnancy and labor in connective tissue dysplasia. *Obstetrics and Gynecology (Moscow).* 2012;3:4–8 (in Russ.).
35. Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Amiraslanov E.Yu. et al. Obstetric complications and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Clin Experiment Surg Petrovsky J.* 2015;2:47–52 (in Russ.).
36. Kerimkulova N.V., Nikiforova N.V., Torshin I.Yu. Pregnancy and labour in women with connective tissue dysplasia and iron-deficiency anaemia. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2014;13(5):11–21 (in Russ.).
37. Kononenko I.S., Zhukova N.P. Genetic predictors of cervical incompetence. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(2):29–34 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20200202129.
38. Kravchenko E.N., Tyshkevich O.S. Diagnosis of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia. *News MANEB in the Omsk region.* 2014;1(4):4–7 (in Russ.).
39. Kerchelaeva S.B., Kuznetsova O.V., Burdenko M.V. et al. Heart pathology and pregnancy: a study guide. M.; 2018 (in Russ.).
40. Kudinova E.G. Correction of changes in the hemostasis system in pregnant women with hereditary connective tissue disorders using vitamin-mineral complexes. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2014;22(19):1406–1411 (in Russ.).
41. Vagelli R., Tani C., Mosca M. Pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Practical messages from the EULAR guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(2):115–121. DOI: 10.20452/pamw.3906.
42. Watson S.P., Lowe G.C., Lordkipanidzé M., Morgan N.V. GAPP consortium. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J. Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):351–363. DOI: 10.1111/jth.12199.
43. Stevens D.U., Al-Nasiry S., Bulten J., Spaander M.E.A. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013;34(9):805–809. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.05.008.
44. Smetnik V.P. Menopause medicine. M.: Litera; 2006 (in Russ.).
45. Tarabanova O.V., Krutova V.A., Ordokova A.A. et al. Olaboratorial and immunohistochemical predictors of recurrent genital prolapse. *Sechenov Medical Journal.* 2017;4:42–50 (in Russ.).
46. Fadeeva T.S. Biochemical and clinical manifestations of connective tissue dysplasia in women with prolapse and prolapse of internal genital organs. *Education and science in modern conditions.* 2016;2–1(7):61–62 (in Russ.).
47. Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J. et al. PREVENT Study Group. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension.* 2013;61(6):1161–1167. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01333.
48. Karakov K.G., Elbekyan K.S., Markarova G.V. Fundamentals of biochemistry of tissues and organs of the oral cavity: a tutorial. *Stavropol;* 2012 (in Russ.).
49. Henkin R.I., Gouliouk V., Fordyce A. Distinguishing patients with glossopyrosis from those with oropyrosis based upon clinical differences and differences in saliva and erythrocyte magnesium. *Arch. Oral Biol.* 2012;57(2):205–210. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2011.08.010.
50. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S. et al. Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in patients with varicose veins of lower limbs. *Angiol Sosud Khir.* 2016;22(4):24–28 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ильина Ирина Юрьевна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

**Чикишева Айше Ахметовна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0003-4934-4501.

**Контактная информация:** Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: [iliyina@mail.ru](mailto:iliyina@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 07.06.2020, поступила после рецензирования 19.06.2020, принята в печать 03.07.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Irina Yu. Il'ina** — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-8155-8775.*

**Aishe A. Chikisheva** — *assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-4934-4501.*

**Contact information:** *Irina Yu. Il'ina, e-mail: [iliyina@mail.ru](mailto:iliyina@mail.ru). Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 07.06.2020, revised 19.06.2020, accepted 03.07.2020.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-189-193

## Климактерический синдром. Нутрицевтический подход к лечению

Л.В. Сапрыкина, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Женские половые гормоны играют центральную роль в жизни женщины. После 40 лет почти у всех женщин, независимо от их происхождения, социального статуса и состояния здоровья, возникают физические, психологические и эмоциональные нарушения. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) считается наилучшим способом купирования различных симптомов климактерического синдрома (КС). Негормональная терапия может быть альтернативой применению МГТ, уменьшает симптомы КС у женщин в пре- и постменопаузе, особенно при противопоказаниях к гормонотерапии или при нежелании пациентки принимать ее. В статье представлены результаты последних исследований влияния потребления изофлавонов сои, β-аланина, триптофана, некоторых витаминов на ткани организма и качество жизни женщин в пери- и постменопаузе. Биологически активная добавка (БАД) МЕНСЕ® (АО «Аквион», Россия), содержащая фитоэстрогены, витамины и аминокислоты, обладает широким диапазоном протективных эффектов в пери- и постменопаузальном периоде. Состав этой БАД позволяет рекомендовать ее к использованию у женщин с симптомами КС в качестве предварительного этапа во время обследования перед назначением МГТ, как вариант модификации диеты при противопоказаниях к МГТ или отказе от нее либо как эффективный компонент комплексной терапии КС.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** перименопауза, постменопауза, негормональное лечение, менопаузальная гормональная терапия, вазомоторные симптомы, фитоэстрогены, витамины.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Сапрыкина Л.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Климактерический синдром. Нутрицевтический подход к лечению. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):189–193. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-189-193.

## Climacteric syndrome. A nutritional approach to treatment

L.V. Saprykina, M.R. Narimanova, D.M. Ibragimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Female sex hormones are of crucial importance for a woman's life. Almost all women over 40 irrespective of their origin or social status begin to experience physical, psychological, and emotional problems. Menopause hormone therapy (MHT) is considered the most effective option to improve various symptoms of climacteric syndrome. Non-hormonal treatment can be an alternative to MHT to relieve the symptoms of climacteric symptoms in pre- and postmenopausal women, in particular, in contraindications or reluctance to take MHT. The paper addresses recent findings on the effects of soy isoflavones, β-alanine, tryptophan, and vitamins on tissues and the quality of life of pre- and postmenopausal women. Mense® (JC «Akviion»), a biologically active supplement that contains phytoestrogens, vitamins, and amino acids, is characterized by a variety of protective effects in pre- and postmenopausal periods. This biologically active supplement can be recommended for women with the symptoms of climacteric syndrome as a pretreatment during the screening before prescribing MHT, a dietary modification in contraindications or refusal of MHT, and/or an effective component of the complex treatment for climacteric syndrome.

**KEYWORDS:** perimenopause, postmenopause, non-hormonal treatment, menopause hormone therapy, vasomotor symptoms, phytoestrogens, vitamins.

**FOR CITATION:** Saprykina L.V., Narimanova M.R., Ibragimova D.M. Climacteric syndrome. A nutritional approach to treatment. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):189–193. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-189-193.

### ВВЕДЕНИЕ

Женские половые гормоны (эстрогены и прогестерон) играют центральную роль в жизни женщины. Увеличение концентрации гормонов у подростков запускает половое созревание, а позднее позволяет женщинам реализовать репродуктивную функцию. Именно эстрогены обуславливают внешний вид женщины — телосложение, хорошее состояние кожи, а в дальнейшем обеспечивают защитную функцию по отношению к сердцу, сосудам, костям [1]. Однако после 40 лет почти у всех женщин,

независимо от их происхождения, социального статуса и состояния здоровья, возникают физические, психологические и эмоциональные нарушения. Эти расстройства связаны с постепенным, но прогрессирующим снижением уровня женских половых гормонов, кульминацией которого является полное выключение функции яичников [2].

Одним из самых ранних и ярких проявлений снижения уровня гормонов является климактерический синдром (КС) — симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием нейропсихических, вегетативно-сосудистых, нейроэн-

докринных нарушений, резко снижающих качество жизни и являющихся предикторами множества более поздних нарушений, в т. ч. сердечно-сосудистых и обменно-метаболических [3].

Из-за резких изменений уровня гормонов в период перименопаузы 4 из 5 женщин испытывают физические или психологические симптомы, такие как вазомоторные симптомы (ВМС), генитоуринарные симптомы, расстройство сна, снижение когнитивных функций, тревога и депрессия [4]. ВМС (приливы, потливость) являются наиболее распространенными, их испытывают примерно 80% женщин в этот переходный период [5]. Продолжительность приливов обычно составляет 1–5 мин, иногда достигает 30 мин [6]. Частота ВМС колеблется от нескольких раз в неделю до более чем 10 раз в день, а средняя продолжительность составляет 7,4 года [7]. Эти симптомы, постепенно ухудшая самочувствие женщин, снижают качество жизни [8].

## НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ В КОРРЕКЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КС

Рациональный подход к терапии КС требует знаний о физиологических и патофизиологических изменениях в организме женщин, развивающихся в этот период их жизни.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) считается наилучшим способом купирования симптомов КС [9]. В соответствии с клиническими рекомендациями «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» показаниями к назначению МГТ являются: ВМС с изменением настроения и нарушением сна; симптомы урогенитальной атрофии; сексуальная дисфункция; профилактика и лечение остеопороза; низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти; преждевременная и ранняя менопауза; овариэктомия. Применение МГТ возможно в возрасте до 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет. Индивидуальный подход в назначении дозы, путей введения, типов комбинаций, ежегодного контроля гарантирует хорошее соотношение риска и пользы [10]. Следует отметить, что качество жизни женщин с КС зависит не только от применения МГТ, но и от многих дополнительных факторов. Так, наличие возрастного дефицита витаминов, микро- и макроэлементов усугубляет патогенез развития КС. Симптомы умеренного полигиповитаминоза часто трудно заметить, особенно при современной интенсивной жизни и при наличии ВМС, но именно первые признаки — сухость кожи и ломкость волос, нарушения сна и раздражительность — можно остановить применением витаминов и микро- и макроэлементов [11]. В ряде ситуаций, когда МГТ противопоказана или ее эффективность недостаточна, целесообразно назначение нетрадиционных методов лечения (акупунктуры, йоги) и/или негормональной терапии (в монорежиме или в дополнение к МГТ) [12, 13]. Это могут быть фитопрепараты (на основе сои, клевера, цимицифуги), препараты с содержанием необходимых аминокислот (например,  $\beta$ -аланина) и микроэлементов или препараты, включающие комбинации вышеперечисленных составляющих.

### ФИТОЭСТРОГЕНЫ

Фитоэстрогены (ФЭ) в настоящее время являются наиболее популярной формой альтернативной терапии для купирования симптомов КС [14, 15]. Основные клас-

сы ФЭ представлены изофлавонами, лигнанами, куместанами и лактонами [16]. Источники ФЭ разнообразны: соевая мука, бобовые, фрукты и овощи, крупы, оливковое масло, пшеница и др. По химической структуре ФЭ почти аналогичны эстрадиолу [15].

Изофлавоны (дайдзеин, генистеин, биоханин А, формонетин и глицитеин) — наиболее важные из известных ФЭ [15]. Все ФЭ имеют более выраженную специфичность по отношению к  $\beta$ -рецепторам эстрогенов, нежели к  $\alpha$ -рецепторам. Именно селективностью по отношению к рецепторам эстрогенов объясняют снижение риска рака молочной железы при высоком потреблении сои [17].

Способность ФЭ стимулировать синтез глобулина, связывающего половые гормоны, позволяет надеяться на безопасность при их длительном применении [15]. В большинстве метаанализов рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности применения ФЭ при ВМС и их побочных эффектов у женщин в перименопаузе отмечено уменьшение выраженности симптомов и улучшение качества жизни [16].

Изофлавоны положительно влияют на когнитивные функции, так как повышают уровень холинацетилтрансферазы и нейротрофического фактора головного мозга в гиппокампе и коре лобной доли. Однако этот эффект может варьировать в зависимости от возраста, этнической принадлежности, периода климактерия и продолжительности лечения [18].

Кроме перечисленных свойств ФЭ благоприятно влияют на метаболизм, модулируют иммунный ответ и обладают антиоксидантным эффектом [19]. Важно отметить, что при использовании ФЭ для достижения максимальных эффектов требуется больше времени, чем при МГТ.

### $\beta$ -АЛАНИН

В соответствии с клиническими рекомендациями «Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте» для купирования ВМС можно использовать аминокислоту  $\beta$ -аланин (400 мг/сут) [10]. В отличие от ФЭ  $\beta$ -аланин обеспечивает быстрое купирование приливов (улучшение наступает в течение 10–30 мин, при тяжелой форме КС — в течение 2 ч). Метаболиты  $\beta$ -аланина снижают вероятность приливов и оказывают долговременный защитный эффект.

Хотя точный механизм торможения вазомоторной реакции неизвестен, оно, по-видимому, опосредуется несколькими моментами, среди которых — ингибирование высвобождения гистамина и брадикинина (способствующих быстрому расширению сосудов кожи и покраснению) тучными клетками. При этом  $\beta$ -аланин не блокирует  $H_1$ -рецепторы к гистамину (т. е. не вызывает сухость во рту, сонливость и т. д.) [20].

### ТРИПТОФАН

Триптофан — незаменимая аминокислота, предшественник серотонина — содержится в таких продуктах, как индейка, сыр и орехи. Триптофан нередко используется как антидепрессант, а также для подавления аппетита и как средство, помогающее бороться с бессонницей. Достаточное содержание этой аминокислоты в рационе питания, получение ее с биологически активными добавками (БАД) как в монорежиме, так и на фоне применения МГТ очень важно, поскольку МГТ, будучи очень эффектив-



ным методом лечения ВМС, не обеспечивает такой же эффективности по отношению к перепадам настроения и нарушениям сна (возможно, потому, что образ жизни, тревога, депрессия оказывают большее влияние на качество сна, чем МГТ) [8].

### ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Роль витаминов группы В во время климактерия трудно переоценить. Они являются кофакторами ферментов, которые участвуют в метаболизме белков, жиров и углеводов, играют важную роль в поддержании функций нервной системы [21, 22].

Фолиевая кислота и витамины В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> необходимы для метаболизма одноуглеродных фрагментов. Дефицит любого из этих витаминов может нарушить сложную регуляторную сеть, что приводит к снижению метилирования ДНК в соответствующих тканях, развитию гипергомоцистеинемии, что, в свою очередь, может обусловить неблагоприятные последствия для здоровья в климактерическом периоде (повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний) [23].

Несмотря на то что во многих странах были введены программы обогащения (фортификации) продуктов питания витаминами и микроэлементами, наиболее распространенной причиной дефицита витаминов группы В во время климактерия по-прежнему остается их недостаточное потребление. Среди причин низкого содержания витаминов — повышенная потребность в них в перименопаузальном периоде, нарушение всасывания (вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта), влияние на метаболизм витаминов группы В лекарственных препаратов, назначаемых при определенных заболеваниях [22].

Сердечно-сосудистые заболевания и инсульт, а также когнитивные нарушения при деменции или болезни Альцгеймера являются следствием дефицита витаминов группы В. Метаанализ обсервационных исследований показал, что снижение уровня гомоцистеина при достаточном потреблении витаминов группы В снижает риск инсульта на 19–24%. Многочисленные исследования доказали корреляцию между гипергомоцистеинемией и низкими концентрациями витаминов группы В (в основном В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты) как релевантными факторами снижения когнитивной функции и развития деменции во время климактерия. Роль витамина В<sub>2</sub> в развитии когнитивных нарушений в менопаузе, по-видимому, менее важна, о чем, в частности, свидетельствует противоречивость результатов исследований [24].

В метаанализе обсервационных исследований подтверждена связь повышенного уровня гомоцистеина с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и риском переломов в менопаузе. Сделан вывод, что повышенная концентрация гомоцистеина является независимым фактором риска перелома костей. С другой стороны, более низкие концентрации фолата, витамина В<sub>12</sub> и витамина В<sub>6</sub> связаны с низким показателем МПКТ. Показано, что недостаточное потребление витамина В<sub>2</sub> у женщин в перименопаузе связано с увеличением риска остеопороза в 1,8 раза и переломов в 2,6 раза [11, 25, 26].

Механизм, посредством которого высокое содержание гомоцистеина связано с повышенным риском переломов, до сих пор не выяснен, однако показано, что повышенный уровень гомоцистеина уменьшает попереч-

ное связывание коллагена, тем самым снижая прочность костей [11].

### АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА (ВИТАМИН С)

При изучении эффектов витамина С у женщин перименопаузального возраста было показано, что его поступление с пищей положительно связано с некоторыми особенностями состояния костей. Было обнаружено, например, что витамин С положительно связан с Т-критерием шейки бедра, при этом значение Т-критерия позволяет оценивать риск перелома вследствие остеопороза в течение следующих 10 лет жизни [11].

В проспективном исследовании через 12 нед. дополнительного приема витамина С (50 мг/сут) женщинами перименопаузального возраста оценивали когнитивные способности с помощью краткого исследования психического состояния (Mini-Mental State Examination — MMSE) и измеряли концентрацию сывороточного β-амилоида 42, который можно рассматривать как биохимический маркер когнитивной функции. В группе, принимавшей дополнительно витамин С, отмечено значительное улучшение отдельных компонентов MMSE, таких как снижение вербальной памяти, оценка повторения, а также существенное снижение концентрации β-амилоида 42. Авторы пришли к выводу, что прием витамина С коррелирует со значительным улучшением когнитивных функций у женщин в перименопаузе [27].

Кроме того, витамин С так же, как и витамин Е, выполняет защитную роль при оксидативном стрессе — процессе повреждения клетки в результате окисления. В настоящее время считается, что оксидативный стресс (наряду с дефицитом кальция, снижением уровня эстрогенов) способствует развитию остеопороза, патологии сердечно-сосудистой системы у женщин перименопаузального возраста. Высказано предположение, что оксидативный стресс может играть определенную роль в нарушениях сна. В связи с этим вполне ожидаемо, что прием витамина Е улучшает качество сна у женщин перименопаузального возраста. Доказано, что прием витамина Е снижает частоту и выраженность приливов [28].

В профилактике тяжелого КС и при комплексной терапии КС может быть полезен нутрицевтический подход. Среди большого выбора доступных нутрицевтических препаратов сочетание ФЭ, β-аланина, триптофана, витаминов группы В, аскорбиновой кислоты и токоферола может представлять интересную возможность в рутинной клинической практике. Вышеперечисленные компоненты входят в состав БАД МЕНСЕ® (АО «Аквион», Россия), которая предназначена для микронутриентной поддержки женщин во время климактерия. Препарат назначается 1–2 р./сут и начинает действовать в течение 30 мин после приема.

Применение МЕНСЕ® в качестве монотерапии пациентками перименопаузального возраста приводит к снижению индекса Купермана в среднем в 1,7 раза, более выраженное снижение (почти в 2 раза) наблюдается у пациенток с изначально легким течением КС [29].

В результате дотации микронутриентов комплексное воздействие МЕНСЕ® (в качестве монотерапии) на организм женщины заключается в стимуляции собственных резервов организма по поддержанию гормонального баланса и нормализации психоэмоционального состояния, что клинически выражается в снижении частоты приливов и улучшении качества жизни пациенток [29].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение МГТ женщинам в пери- и постменопаузе — общая стратегия поддержания здоровья, и целесообразность применения гормональных препаратов подтверждается большим количеством фактических данных и рекомендаций научных организаций. Однако врачам следует обсуждать с пациентками пери- и постменопаузального возраста все доступные способы облегчения симптомов КС, предоставляя всю необходимую информацию для осознанного выбора. В особых ситуациях рациональный состав компонентов позволяет рекомендовать БАД к использованию у женщин с симптомами КС. Нутрицевтики у данной категории женщин просты и удобны в использовании. Возможно применение БАД в качестве предварительного этапа во время обследования перед назначением МГТ, как вариант модификации диеты, при противопоказаниях к МГТ или отказе от нее либо как эффективный компонент комплексной терапии КС.

## Благодарность

Редакция благодарит АО «Аквион» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgment

Editorial Board is grateful to JC "Akvion" for the assistance in technical edition of this publication.

## Литература/References

1. Cauley J.A. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 2015;99(Pt A):11–5. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.12.010.
2. El Hajj A., Wardy N., Haidar S. et al. Menopausal symptoms, physical activity level and quality of life of women living in the Mediterranean region. *PLoS One*. 2020;15(3): e0230515. DOI: 10.1371/journal.pone.0230515.
3. Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Левкович Е.А. и др. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;5:58–62. [Balan V.E., Rafalian I.V., Levkovich E.A. et al. Specific features of long-term use of phytoestrogens to treat patients with climacteric syndrome. *Russian Bulletin of Obstetrician and Gynecologist*. 2013;5:58–62 (in Russ.)].
4. Gracia C.R., Freeman E.W. Onset of the menopause transition: the earliest signs and symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45:585–597. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.07.002.
5. Ward K., Deneris A. An update on menopause management. *J Midwifery Womens Health*. 2018;63:168–177. DOI: 10.1111/jmwh.12737.
6. Takahashi T.A., Johnson K.M. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99:521–534. DOI: 10.1016/j.mcna.2015.01.006.
7. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G. et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
8. Andenæs R., Småtuen M.C., Misvær N. et al. Associations between menopausal hormone therapy and sleep disturbance in women during the menopausal transition and post-menopause: data from the Norwegian prescription database and the HUNT study. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):64. DOI: 10.1186/s12905-020-00916-8.
9. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728–753. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921.
10. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2014. [Sukhih G.T., Smetnik V.P., Andreeva E.N. et al. Menopausal hormonal therapy and saving of women's midlife health. *Clinical recommendations (treatment protocol)*. М.; 2014 (in Russ.)].
11. Milart P., Woźniakowska E., Wojciech Wrona W. Selected vitamins and quality of life in menopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2018;17(4):175–179. DOI: 10.5114/pm.2018.81742.
12. Daley A., Stokes-Lampard H., Thomas A., MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Systematic Review*. 2014;(11): CD006108. DOI: 10.1002/14651858.CD006108.pub4.
13. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Тофизолам: возможности негормональной терапии нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений при климактерическом синдроме. *Медицинский совет*. 2017;2:88–91. [Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Tofisopam: prospects for non-hormonal therapy of neuro-vegetative and psycho-emotional disorders associated with menopausal syndrome. *Medical Council*. 2017;2:88–91 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-88-91.
14. Fait T. Menopause hormone therapy: Latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019;8:1–9. DOI: 10.7573/dic.212551.
15. Thomas A.J., Ismail R., Taylor-Swanson L. et al. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: A systematic review. *Maturitas*. 2014;78:263–276. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.05.007.
16. Roberts H., Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: A Cochrane review summary. *Maturitas*. 2014;78:79–81. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.004.
17. Okekunle A.P., Gao J., Wu X. et al. Higher dietary soy intake appears inversely related to breast cancer risk independent of estrogen receptor breast cancer phenotypes. *Heliyon*. 2020;6(7): e04228. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04228.
18. Roozbeh N., Kashef R., Ghazanfarpour M. et al. Overview of the effect of herbal medicines and isoflavones on the treatment of cognitive function. *J Menopausal Med*. 2018;24:113–118. DOI: 10.6118/jmm.2018.24.2.113.
19. Gryszyńska A., Gryszyńska B., Opala B., Lowicki Z. Plants supporting the fight against the symptoms of menopause. *Wiad Lek*. 2013;66(1):58–61.
20. Andreeva E., Tkeshelashvili B. Women dealing with hot flashes: the role of β-alanine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:5148–5154. DOI: 10.26355/eurrev\_202005\_21209.
21. O'Connor D.L., Blake J., Bell R. et al; Nutrition Working Group. Canadian consensus on female nutrition: adolescence, reproduction, menopause and beyond. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38:508–554. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.01.001.
22. Porter K., Hoey L., Hughes C.F. et al. Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing. *Nutrients*. 2016;8:1–29. DOI: 10.3390/nu8110725.
23. Araujo J.R., Martel F., Borges N. et al. Folate and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Res Rev*. 2015;22:9–19. DOI: 10.1016/j.arr.2015.04.005.
24. Smith D.A., Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr*. 2016;36:211–239. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071715-050947.
25. Enneman A.W., Swart K.M., VanWijngaarden J.P. et al. Association between plasma homocysteine and bone density and quality parameters in the elderly. *Bone*. 2012;50: S134. DOI: 10.1016/j.bone.2014.03.002.
26. Yang J., Hu X., Zhang Q. et al. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. *Bone*. 2012;51:376–382. DOI: 10.1016/j.bone.2012.05.024.
27. Vijayakumar T.M., Pavitra K., Muthunayanan L. Comparative assessment of methylcobalamin and ascorbic acid on cognitive function in post-menopausal women — A randomized, double-blind trial. *Contemp Clin Trials Comm*. 2017;8:175–180. DOI: 10.1016/j.conctc.2017.10.006.
28. Ataei-Almanghadim K., Farshbaf-Khalili A., Ostadrahimi A.R. et al. The effect of oral capsule of curcumin and vitamin E on the hot flashes and anxiety in postmenopausal women: A triple blind randomised controlled trial. *Complement Ther Med*. 2020;48:102267. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102267.
29. Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю. Рациональная дотация микронутриентов как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017;13:104–109. [Shikh E.V., L.Y. Grebenshnikova L.Y. A rational grant of micronutrients as a way to improve quality of life of climacteric syndrome patients. *Medical Council*. 2017;13:104–109 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-166-171.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Сапрыкина Людмила Витальевна** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

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

**Ибрагимова Джамия Магомедовна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

**Контактная информация:** Сапрыкина Людмила Витальевна, e-mail: lioudsap@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 27.07.2020, поступила после рецензирования 10.08.2020, принята в печать 24.08.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Lyudmila V. Saprykina** — Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

**Metanat R. Narimanova** — Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

**Dzhamilya M. Ibragimova** — Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

**Contact information:** Lyudmila V. Saprykina, e-mail: lioudsap@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 27.07.2020, revised 10.08.2020, accepted 24.08.2020.



## МЕНСЕ®

негормональная поддержка  
в период менопаузы

Комплексное влияние на основные  
проявления климактерического синдрома:\*

- Снижает частоту и выраженность приливов.
- Нормализует психоэмоциональный фон, улучшает сон.
- Уменьшает периоды сердцебиений и головокружений.

Уникальная комбинация:  
бета-аланин усилен  
5-гидрокситриптофаном,  
изофлавонами сои  
и витаминами.

**АКВИОН** | Доказанная  
эффективность

8 800 200 86 86  
бесплатная горячая линия  
**mense.ru**



СРР № RU.77.99.57.003.E.002190.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.  
\* Ших Е. В., Гребенщикова Л. Ю. Рациональная дотация микронутриентов, как способ повышения качества жизни у пациенток с климактерическим синдромом // Медицинский совет. – 2017. – №13. – С.104–109.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-194-197

## Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии $\beta_2$ -адреномиметиками у беременных с преждевременными родами

Г.Ф. Проклова<sup>1</sup>, Р.А. Чилова<sup>1</sup>, Е.А. Сокова<sup>2</sup>, Р.Е. Казаков<sup>2</sup>, Э.В. Жукова<sup>1</sup>, К.О. Акопов<sup>3</sup>, Н.С. Трифонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен влиянию полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность токолитической терапии при преждевременных родах. По статистике, на недоношенность приходится до 70–75% неонатальной и детской смертности, а случаи мертворождений при преждевременных родах встречаются примерно в 13 раз чаще, чем при родах в срок. Несмотря на современные методы диагностики и лечения при угрозе преждевременных родов, их частота не снижается. В то же время пролонгации беременности даже на 48 ч часто бывает достаточно для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода, что позволяет улучшить перинатальные исходы, спасти жизнь многим недоношенным детям, предотвратить инвалидность. Именно поэтому так важно своевременно применять максимально эффективную и безопасную для плода токолитическую терапию, направленную на пролонгирование беременности. Показано, что существуют межиндивидуальные генетические различия, которые определяют интранатальный фенотип, однако ассоциации генетических особенностей со скоростью родовой деятельности к настоящему моменту продемонстрированы для единичных генов. В первую очередь это касается гена, кодирующего  $\beta_2$ -адренорецепторы, стимуляция которых в матке и шейке матки эндогенными и экзогенными агонистами вызывает расслабление гладкой мускулатуры.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** преждевременные роды, перинатальный исход, токолитическая терапия, полиморфизм гена *ADRB2*,  $\beta_2$ -адренорецепторы, однонуклеотидный полиморфизм.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Проклова Г.Ф., Чилова Р.А., Сокова Е.А. и др. Влияние полиморфизма гена *ADRB* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии  $\beta_2$ -адреномиметиками у беременных с преждевременными родами. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):194–197. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-194-197.

## Effect of *ADRB2* gene polymorphism on the efficacy and safety of tocolytic therapy with $\beta_2$ -adrenergic agonists in preterm birth

G.F. Proklova<sup>1</sup>, R.A. Chilova<sup>1</sup>, E.A. Sokova<sup>2</sup>, R.E. Kazakov<sup>2</sup>, E.V. Zhukova<sup>1</sup>, K.O. Akopov<sup>3</sup>, N.S. Trifonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper reviews the effects of *ADRB2* gene polymorphism on the efficacy of tocolytic therapy in preterm birth. Statistically, prematurity accounts for 70% to 75% of neonatal and infant mortality while stillbirths are 13 times more common in preterm birth compared to full-term birth. Despite modern diagnostic and treatment options to manage threatened preterm labor, its rate does not reduce. Meanwhile, pregnancy prolongation even by 48 hours is often enough to prevent newborn respiratory distress syndrome thereby improving perinatal outcomes, saving many lives of preterm babies, and preventing disability. That is why it is so important to initiate early maximally efficient and safe for a fetus tocolytic therapy aimed at prolonging the pregnancy. It was demonstrated that individual genetic variations determining intranatal phenotype exist. However, the associations between genetic characteristics and the rate of labor activity were currently demonstrated only for single genes. This is particularly true for a gene encoding  $\beta_2$ -adrenergic receptors whose stimulation in the uterus and cervix by endogenous and exogenous agonists relaxes smooth muscles.

**KEYWORDS:** preterm birth, perinatal outcome, tocolytic therapy, *ADRB2* gene polymorphism,  $\beta_2$ -adrenergic receptors, single nucleotide polymorphism.

**FOR CITATION:** Proklova G.F., Chilova R.A., Sokova E.A. et al. Effect of *ADRB* gene polymorphism on the efficacy and safety of tocolytic therapy with  $\beta_2$ -adrenergic agonists in preterm birth. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):194–197. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-194-197.

Важной частью системы здравоохранения является охрана здоровья матери и ребенка, в этих рамках первостепенной задачей выступает предупреждение и лечение преждевременных родов, которые занимают ведущее место в структуре причин перинатальной смертности, при этом большинство потерь приходится на новорожденных с массой тела от 500 до 1000 г. Статистика ВОЗ показывает, что на недоношенность приходится до 70–75% неонатальной и детской смертности, а случаи мертворождений при преждевременных родах встречаются примерно в 13 раз чаще, чем при родах в срок [1]. Несмотря на современные методы диагностики и лечения при угрозе преждевременных родов, их частота не только не снижается, но в некоторых странах, таких как США, Великобритания, Франция, даже растет [1, 2]. Этот тревожный факт требует от исследователей выявления причин развития, а от клиницистов — эффективного лечения и профилактики преждевременных родов.

В клинической практике преждевременные роды обычно делят на два типа: контролируемые и спонтанные. Первый тип, как правило, вызван какой-либо патологией: инфекцией, преэклампсией, респираторным дистресс-синдромом плода, гестационным сахарным диабетом, гипертензией и др., а второй является наиболее часто встречающимся — это спонтанное внезапное начало родовой деятельности [2, 3]. Исследования показывают, что пролонгация беременности даже на 48 ч часто бывает достаточной для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома, что позволяет улучшить перинатальные исходы на 5%, спасает жизнь многим недоношенным детям, избавляет некоторых из них от пожизненной инвалидности [3]. Именно поэтому так важно своевременно применять максимально эффективную токолитическую терапию, направленную на пролонгирование беременности.

Роды у человека представляют собой комплексный процесс, на который влияют многие факторы, определяющие скорость родовой деятельности, исходы родоразрешения и эффективность токолитической терапии. Показано, что существуют междивидуальные генетические различия, которые определяют интранатальный фенотип, однако ассоциации генетических особенностей со скоростью родовой деятельности к настоящему моменту продемонстрированы лишь для единичных генов. В первую очередь это касается гена *ADRB2*, кодирующего  $\beta_2$ -адренорецепторы, стимуляция которых в матке и шейке матки эндогенными и экзогенными агонистами вызывает расслабление гладкой мускулатуры. Ген *ADRB2* кодирует  $\beta_2$ -адренергический рецептор — ионный белковый канал, встроенный в цитоплазматическую мембрану клетки, имеющий высокую степень сродства к адреналину, взаимодействие с которым обуславливает повышение или снижение активности иннервируемой ткани или органа. Располагаются  $\beta_2$ -адренорецепторы на поверхности многочисленных клеток гладких мышц (bronхов, матки, сосудов и т. д.). Они обеспечивают релаксацию клеток в ответ на эндогенные катехоламины и синтетические  $\beta_2$ -агонисты [4, 5].

В ряде научных исследований ген *ADRB2* рассматривается в качестве кандидатного гена при преждевременных родах [6].

У человека ген *ADRB2* находится в 5-й хромосоме, и его генетическая изменчивость характеризуется изме-

нением ряда однонуклеотидных последовательностей [7]. Мутации гена *ADRB2* заключаются в замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции 16 (Arg16→Gly16), глутамин на глутаминовую кислоту (Gln27→Glu27) и треонин на изолейцин (Thr164→Ile164) [8].

Участок ДНК в кодирующей белок области гена *ADRB2*, в котором происходит замена гуанина на аденин, называется генетическим маркером G46A. Если в данной позиции находится гуанин (G), такой вариант гена обозначается как G-аллель, а если аденин (A) — A-аллель. В результате данной замены в аминокислотной последовательности белка *ADRB2* в позиции 16 аргинин заменяется на глицин (Arg16Gly) [9].

К сожалению, исследования по изучению фармакогенетики  $\beta_2$ -адренорецепторов при токолитической терапии  $\beta_2$ -агонистами малочисленны. Так, в работах по изучению ассоциации полиморфного маркера Gly16Arg гена *ADRB2* с эффективностью и безопасностью гексопреналина у беременных с преждевременной родовой деятельностью было показано, что у женщин с генотипом Arg/Arg в положении 16 наблюдается пролонгирование беременности в отличие от гомо- (16GlyGly) или гетерозиготных (16ArgGly) носителей гена *Gly16* в этом кодоне. В этой же группе были лучше и перинатальные исходы. При этом сами авторы исследования не считают эти результаты окончательными в связи с малым количеством беременных с генотипом Arg/Arg16 [9, 10].

Зарубежными учеными проведены исследования мутаций, приводящих к образованию миссенс-кодонов аминокислот 16 и 27 внеклеточного N-конца  $\beta_2$ -адренергического рецептора, во многих областях, включая терапию с применением ингибиторов  $\beta_2$ -адренорецепторов при сердечно-сосудистых заболеваниях и агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов — при респираторных [11]. Гипотеза о том, что генотип  $\beta_2$ -адренорецепторов может влиять на исходы беременности у женщин с риском преждевременных родов, прошла проверку с помощью фармакогенетических исследований. Показано, что генетические варианты нуклеотидов гена *ADRB2*, кодирующих аминокислоты в позициях 16 и 27, ассоциируются с различными рисками спонтанных преждевременных родов и, возможно, с восприимчивостью организма к терапии  $\beta$ -агонистами [11, 12]. В частности, вариант полиморфизма *ADRB2*, определяющий гомозиготность по Arg/Arg в 16-м кодоне, по всей видимости, в значительной мере ассоциируется с предотвращением спонтанных преждевременных родов. Считается, что эти часто встречающиеся полиморфизмы влияют на сокращение числа  $\beta_2$ -адренорецепторов и снижение их чувствительности, хотя отношение между генотипом *ADRB2* и преждевременным родоразрешением может предполагать различную реактивность матерей на циркулирующие в организме эндогенные катехоламины или фармакологические  $\beta_2$ -агонисты, которая приводит к изменению порога частоты преждевременных родов и родоразрешения. Результаты выглядели неубедительными, так как исследование проводилось на малой популяции. Кроме того, они не позволили оценить влияние полиморфизмов гена *ADRB2* в кодонах 16 и 27 на риск преждевременных родов [11, 12].

В исследовании беременных китайских женщин выяснено, что вариант полиморфизма гена *ADRB2* Gln27Glu (rs1042714) играет защитную роль в отношении возникновения преждевременных родов, но другой вариант

полиморфизма, Arg16Gly (rs1042713), в значительной степени не ассоциировался с преждевременными родами [12]. Однако эти результаты не нашли подтверждения в работах корейских ученых в популяции беременных корейских женщин, у которых вариант полиморфизма гена *ADRB2* Arg16Gly (rs1042713) ассоциировался с развитием преждевременных родов [13]. Это противоречие может быть результатом различного распределения полиморфизма генов и разной частоты развития преждевременных родов, а также небольшого размера выборки. Учеными отмечается повышенная неравновесность сцепления Gln27Glu с Arg16Gly, следовательно, Gln27Glu можно рассматривать как кофактор Arg16Gly. Для получения дополнительной информации об эффективности терапии ритодрином был проведен гаплотипный анализ двух генов. Хотя пациентки — носительницы гомозигот Gly16 и Gln27 (среднее время пролонгации беременности 215,7 ч) показали меньший срок беременности в сравнении с носительницами других гаплотипов (среднее время пролонгации беременности 828,0 ч), статистически значимой взаимосвязи не наблюдалось ( $p=0,285$ ) [12, 13]. Значительная неравновесность сцепления между аллелями rs1042717 и rs1042718 обнаружена в различных исследованиях. Более длительный срок беременности у носительниц аллеля rs1042719 группы GG получен после коррекции других ковариат (переменной, предсказывающей изучаемый исход). В отличие от rs1042713 и 1042714, rs1042717, 1042718 и 1042719 являются бессмысловыми полиморфизмами, которые, как правило, не влияют на активность  $\beta_2$ -адренорецепторов. Влияние смыслового однонуклеотидного полиморфизма в гене *ADRB2* на эффективность терапии ритодрином (токолитический  $\beta_2$ -агонист, широко используемый в Европе и Азии), возможно, связано с неравновесностью сцепления с другими однонуклеотидными полиморфизмами, выполняющими функциональную роль [13, 14]. В исследовании [15] показано, что нежелательные явления (НЯ), вызванные ритодрином, связаны с полиморфизмом гена *ADRB2*. Были проанализированы пять однонуклеотидных полиморфизмов гена *ADRB2* (rs1042713, rs1042714, rs1042717, rs1042718 и rs1042719) у 186 беременных с преждевременными родами. Для пациенток с генотипом rs1042717 AA была характерна значительно меньшая частота НЯ по сравнению с пациентками с аллелем G ( $p=0,009$ ). Генотип rs1042719 также был значимым фактором риска НЯ, индуцированных ритодрином. У носительниц генотипа CC риск развития НЯ был на 78% ниже, чем у носительниц других генотипов. Немаловажным оказалось и выявленное в результате многофакторного анализа влияние максимальной скорости введения препарата на развитие НЯ [15]. Кроме того, недавние исследования показали, что смысловое кодирование однонуклеотидных полиморфизмов, которые могут повлиять на интенсивность трансляции мРНК, приводит к изменению количества белков и посттрансляционной модификации белка. Не исключено взаимодействие с экзонным энхансером сплайсинга для воздействия на процессинг РНК [16, 17].

Вопрос о наличии и степени ассоциации полиморфного маркера Arg16Gly гена *ADRB2* с вероятностью преждевременных родов в настоящее время нельзя считать решенным. Для подтверждения гипотезы о влиянии полиморфизма гена *ADRB2* необходимы исследования

на больших клинических выборках. Целесообразно проведение фармакогенетических исследований в российской популяции женщин с преждевременными родами с целью разработки индивидуализированных подходов к применению  $\beta_2$ -адреномиметиков.

#### Литература/References

1. World Health Organization Newsletter. (electronic resource). URL: www.who.int. (Date access: 30.08.2020).
2. Hamilton B.E., Hoyert D.L., Martin J.A. et al. Annual summary of vital statistics: 2010–2011. *Pediatrics*. 2013;131:548–558.
3. Mathews T.J., MacDorman M.F. Infant mortality statistics from the 2003 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat. Rep.* 2006;54:1–29.
4. Crider, K.S., Whitehead, N., Buus, R.M. Genetic variation associated with preterm birth: A HuGE review. *Genet. Med.* 2005;7:593–604.
5. Kunihiro D., Istvan S., Santosh V. et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and pregnancy outcome. *J Perinatal Med.* 2004;32:413–417.
6. Ríos J.C., McEwen J.G., Cuartas A. et al. Evaluación del efecto de cuatro polimorfismos en el gen del receptor adrenérgico  $\beta$ -2 en el parto pretérmino. *Colomb Med.* 2008;56:7–15.
7. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
8. Landau R., Xie H.G., Dishy V. et al. Beta-2 adrenergic receptor genotype and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1294–1298. DOI: 10.1067/mob.2002.128524.
9. Ozkur M., Dogulu F., Ozkur A. et al. Association of the Gln27Glu polymorphism of the beta-2-adrenergic receptor with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:209–215.
10. Doh K., Sziller I., Vardhana S. et al. Beta-2 adrenergic receptor gene polymorphisms and pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2004;32:413–417. DOI: 10.1515/JPM.2004.138.
11. Landau R., Morales M.A., Antonarakis S.E. et al. Arg16 homozygosity of the beta-2 adrenergic receptor improves the outcome after beta-2 agonist tocolysis for preterm labor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(6):656–663. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.08.021.
12. Yilmaz Y., Verdi H., Taneri A. et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphism, maternal and fetal and preterm labor. *DNA Cell Biol.* 2012;31:92–97.
13. Harper M., Zheng S.L., Thom E. et al. Cytokine gene polymorphism and duration of pregnancy. *Obstetrician Gynecol.* 2011;117:125–130.
14. De Heus R., Mol B.W., Erwich J.-J.H. et al. Adverse drug reactions tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338: b744. DOI: 10.1136/bmj.b744.
15. Jee Eun Chung, Soo An Choi, Han Sung Hwang et al. Association between  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms and adverse events of ritodrine in the treatment of preterm labor: a prospective observational study. *BMC Genet.* 2017;18(1):96. DOI: 10.1186/s12863-017-0565-8.
16. Park J.Y., Lee N.R., Lee K.E. et al. Effects of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms on ritodrine therapy in pregnant women with preterm labor: prospective follow-up study. *Int J Mol Sci.* 2014;15:12885–12894. DOI: 10.3390/ijms150712885.
17. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов. *РМЖ.* 2008;19:1252. [Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Tactics for the treatment of threatened premature birth. *RMJ.* 2008;19:1252 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Проклова Гюзель Фаритовна** — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, ORCID iD 0000-0003-3382-026X.

**Чилова Раиса Алексеевна** — д.м.н., профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, ORCID iD 0000-0001-6331-3109.

**Сокова Елена Андреевна** — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник Центра клинической фармакологии, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д.8, стр. 2, ORCID iD 0000-0002-6389-2099.

**Казakov Руслан Евгеньевич** — к.б.н., начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д.8, стр. 2.

**Жукова Эльвира Валентиновна** — к.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующая клинико-диагностическим отделением №1 Университетской клинической больницы №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, ORCID iD 0000-0003-3949-7109.

**Акопов Константин Олегович** — врач акушер-гинеколог, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», 115446, Россия, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4, ORCID iD 0000-0002-3268-481X.

**Трифонова Наталья Сяитовна** — к.м.н., врач акушер-гинеколог клиники акушерства и гинекологии Университетской клинической больницы №2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, ORCID iD 0000-0002-2891-3421.

**Контактная информация:** Чилова Раиса Алексеевна, e-mail: rchilova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.04.2020, поступила после рецензирования 07.05.2020, принята в печать 21.05.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Guzel' F. Proklova** — senior laboratory assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-3382-026X.

**Raisa A. Chilova** — Doct. of Sci. (Med.), Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-6331-3109.

**Elena A. Sokova** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, leading researcher of the Center of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8 Build. 2, Petrovskiy Blvd., Moscow, 127051, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-6389-2099.

**Ruslan E. Kazakov** — Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Division of Personalized Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Center of Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8 Build. 2, Petrovskiy Blvd., Moscow, 127051, Russian Federation.

**Elvira V. Zhukova** — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Department No. 1 of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-3949-7109.

**Konstantin O. Akopov** — obstetrician gynecologist, S.S. Yudin City Clinical Hospital, 4, Kolomenskiy Pass., Moscow, 115446, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3268-481X.

**Natal'ya S. Trifonova** — Cand. of Sci. (Med.), obstetrician gynecologist of the University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-2891-3421.

**Contact information:** Raisa A. Chilova, e-mail: rchilova@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 23.04.2020, revised 07.05.2020, accepted 21.05.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-198-204

## Стромальный клеточный фактор роста: патоморфологический и клинический потенциал

О.В. Прохорова<sup>1</sup>, А.А. Олина<sup>2</sup>, Г.Х. Толибова<sup>2</sup>, Т.Г. Траль<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Хемотаксические цитокины представляют собой семейство сигнальных белков, секретируемых различными тканями организма человека. В основе их функционирования лежит способность индуцировать направленный хемотаксис в близлежащих чувствительных клетках. В обзоре рассмотрены современные научные публикации, посвященные одному из наиболее значимых гомеостатических цитокинов — стромальному фактору роста-1 (SDF-1). Продемонстрирована ведущая патогенетическая роль данного фактора в таких патологических процессах, как токсические, ишемические и некротические повреждения тканей, канцерогенез, включая механизмы инвазии и метастазирования. Показано, что SDF-1 действует как мощный индуктор ангиогенеза, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток в органах репродуктивной системы. Данный хемокин является одним из факторов-кандидатов, которые участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки эндометрия человека, т. е. реализации эпителиально-стромального взаимодействия тканевых элементов слизистой полости матки. Четкое понимание регуляторных механизмов передачи сигналов, опосредованных SDF-1 в процессе функционирования трофобласта и ангиогенезе плаценты, может помочь в разработке новых терапевтических подходов при заболеваниях, ассоциированных с беременностью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стромальный фактор роста, хемокины, цитокины, патогенез, беременность, гомеостаз.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Прохорова О.В., Олина А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Стромальный клеточный фактор роста: патоморфологический и клинический потенциал. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):198–204. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-198-204.

## Stromal cell-derived factor: pathological and clinical potentialities

O.V. Prokhorova<sup>1</sup>, A.A. Olina<sup>2</sup>, G.Kh. Tolibova<sup>2</sup>, T.G. Tral'<sup>2</sup><sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation<sup>2</sup>D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology & Reproduction, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Chemotactic cytokines are a family of signaling proteins secreted by various human tissues. Their functioning is based on the ability to induce directed chemotaxis in nearby susceptible cells. This paper reviews recent published data on one of the most important homeostatic cytokines, stromal cell-derived factor-1 (SDF-1). The leading role of this factor in the pathogenesis of various conditions, i.e., toxic, ischemic, and necrotic tissue damage, carcinogenesis (including the mechanisms of invasion and metastasis) is demonstrated. SDF-1 acts as a powerful inductor of angiogenesis and stimulates the proliferation of endothelial cells in reproductive organs. This chemokine is one of the candidate factors involved in the regulation of proliferation and differentiation of human endometrium, i.e., the implementation of epithelial-stromal interaction of tissue elements in uterine mucosa. Clear understanding of the regulatory mechanisms of SDF-1-mediated signaling during trophoblast functioning and placental angiogenesis may help develop novel therapeutic approaches to pregnancy-related disorders.

**KEYWORDS:** stromal cell-derived factor, chemokines, cytokines, pathogenesis, pregnancy, homeostasis.

**FOR CITATION:** Prokhorova O.V., Olina A.A., Tolibova G.Kh., Tral' T.G. Stromal cell-derived factor: pathological and clinical potentialities. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):198–204. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-198-204.

### ВВЕДЕНИЕ

Хемотаксические цитокины, или хемокины, представляют собой большую группу низкомолекулярных белков массой от 8 до 12 кДа, которые способствуют миграции и адгезии популяций клеток-мишеней, вызывая их адресную активацию и дифференцировку. Известно, что в человеческом организме около 50 хемокинов взаимодействуют с 19 видами рецепторов. Хемокины выполняют свои биологические функции, активируя семейство рецепторов, связанных с белком G20 (GPCR), которые позволяют клет-

кам мигрировать в ответ на градиент концентрации хемокинов [1]. Большинство известных хемокинов связываются с несколькими рецепторами, при этом один и тот же рецептор может взаимодействовать с несколькими хемокинами.

Функционально хемокины можно разделить на воспалительные и гомеостатические (или базальные) в зависимости от их индуцируемой или конститутивной продукции соответственно. Выработка воспалительных хемокинов индуцируется при воспалении для привлечения клеток-мишеней, несущих свой родственный рецептор



к участкам повреждения. Так, например, в патогенезе заболеваний печени воспалительные хемокины играют значимую роль, обеспечивая регулирование иммунных реакций при травме гепатоцитов и контролируя прогрессирование фиброза печеночной ткани [2]. Гомеостатические хемокины экспрессируются в определенных тканях и клетках и участвуют в органогенезе, развитии и миграции стволовых клеток, способствуя таким физиологическим процессам, как эмбриогенез, кроветворение и ангиогенез [1].

## СТРОМАЛЬНЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ ФАКТОР: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РОЛИ

Одним из наиболее значимых гомеостатических хемокинов является С-Х-С motif chemokine 12 (CXCL12), первоначально обнаруженный как фактор стимулирования роста пре-В-клеток (PBGF). Вскоре после этого было выяснено, что PBGF конститутивно экспрессировался стромальными клетками костного мозга, поэтому он был назван производным от стромальных клеток фактором-1 (SDF-1). Данный хемокин представляет собой белок, который у человека кодируется геном *CXCL12* 10-й хромосомы и продуцируется в двух формах: SDF-1 $\alpha$ /CXCL12a и SDF-1 $\beta$ /CXCL12b. Его N-конец необходим для взаимодействия и активации хемокиновых рецепторов, которые характеризуются семью трансмембранными доменами, связанными с G-белками [3].

Будучи специфическим цитокином-хемоаттрактантом и одним из основных регуляторов клеточного транспорта и адгезии, CXCL12 связывается главным образом со специфическим рецептором CXCR4 (CXCR4, CD184) — молекулой, состоящей из 352 аминокислот, и широко представленным в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, моноцитах [4]. Было выяснено, что рецептор CXCR4 ответственен за специфическое взаимодействие и интеграцию с SDF-1, с последующей активацией различных сигнальных путей, приводящих к секреции различных функциональных биомолекул, таких как матричные металлопротеиназы, оксид азота и фактор роста эндотелия сосудов. Связывание CXCL12 с CXCR4 индуцирует внутриклеточную передачу сигналов через несколько дивергентных путей, инициируя сигналы, связанные с хемотаксисом, выживанием и пролиферацией клеток, увеличением концентрации внутриклеточного кальция и транскрипцией генов. Ось CXCL12/CXCR4 участвует в ряде физиологических, биохимических и патологических процессов, таких как рост клеток и модуляция клеточного цикла, воспалительные реакции, инвазия опухолевых клеток, регуляция деятельности центральной нервной и сердечно-сосудистой систем [4–6]. В дополнение к этому хемотаксическая активность SDF-1 меняется в зависимости от концентрации других хемокинов. Синергия хемокинов представляет собой интересное явление кооперативности белков и возникает, когда стимулирующее действие двух хемокинов на один и тот же тип клеток выше, чем стимулирующее действие каждого лиганда в отдельности. Например, SDF-1, который является слабым хемоаттрактантом нейтрофилов, взаимодействует с мощным рекрутирующим нейтрофил белком CXCL8 для увеличения миграции данного вида клеток в очаг воспаления [1].

SDF-1 является одним из знаковых хемокинов в гомеостазе и поэтому непрерывно продуцируется различными типами клеток. Многочисленные исследования с использованием лабораторных животных позволили выяснить, что

данный хемокин экспрессируется во многих тканях организма мышей, включая мозг, тимус, сердце, скелетные мышцы, кожу, легкие, печень, почки, селезенку и костный мозг [7]. В организме человека этот хемокин также экспрессируется во многих органах и тканях, преимущественно различными иммунными клетками, эндотелиоцитами и стволовыми клетками. Секретция SDF-1 связана с повреждением тканей — инфарктом сердца, ишемией конечностей, токсическим повреждением печени, чрезмерным кровотечением, общим облучением тела и состоянием, развивающимся после химиотерапии. Эндотелиальные клетки-предшественники также экспрессируют и секретируют SDF-1. Кроме того, такие состояния, как гипоксия и замедление роста и размножения клеток, способны индуцировать повышенную экспрессию SDF-1. Например, увеличение производства SDF-1 необходимо для усиления ангиогенеза, заживления тканей (ран). В этих ситуациях индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) усиливает выработку SDF-1 эндотелиальными клетками, что способствует более активному привлечению клеток-предшественников. Повышенная продукция SDF-1 вследствие гипоксии также имеет место в ходе злокачественного процесса для активации ангиогенеза, как было продемонстрировано в научных исследованиях, посвященных изучению патогенеза рака яичника [8].

Исследования с использованием SDF-1/CXCR4 продемонстрировали его терапевтический потенциал в регенеративной медицине. Клетки поврежденных тканей активно продуцируют SDF-1. Это приводит к привлечению и удержанию циркулирующих клеток-предшественников CD34<sup>+</sup> в месте повреждения через хемотаксическое притяжение к градиенту SDF-1. Было показано, что экспрессия SDF-1 способствует мобилизации и миграции стволовых клеток из костного мозга в место повреждения ткани. Данный процесс реализуется, например, в виде усиления миграции мегакариоцитов через эндотелиальные клетки костного мозга и высвобождения тромбоцитов в синусоидальном пространстве или капиллярах легких [9]. SDF-1 привлекает эндогенные стволовые клетки / клетки-предшественники и иммунные клетки к месту повреждения и после локального воздействия усиливает рост аксонов после повреждения спинного мозга. Помимо этого повышение уровня экспрессии SDF-1/CXCL12 в местах повреждения центральной нервной системы (ЦНС) играет центральную роль в рекрутировании трансплантированных стволовых клеток, что связано с влиянием SDF-1/CXCL12 на выживание, пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток [10].

Одна из основных функций SDF-1 состоит в том, чтобы направлять клеточную миграцию и дополнительно стимулировать хемотаксис воспалительных клеток из костного мозга. При этом нейтрофилы, например, мигрируют через эндотелий костного мозга посредством уникального процесса трансклеточной миграции и проходят через клетки эндотелия, а не через межклеточные соединения. Ось SDF-1/CXCR4 посредством хемотаксиса может обуславливать накопление воспалительных клеток локально в ткани и регулировать высвобождение воспалительных факторов, причем SDF-1 проявляет выраженную хемотаксическую активность по отношению к нейтрофилам [11] и лимфоцитам [12]. В процессе эмбриогенеза он направляет миграцию гемопоэтических клеток из печени плода в костный мозг и влияет на образование крупных кровеносных сосудов. Было показано, что передача сигналов CXCL12 ре-

гулирует экспрессию CD20 на В-клетках. CXCL12 также является хемотаксическим для мезенхимальных стволовых клеток и экспрессируется в области воспалительного разрушения кости, где он опосредует их подавляющее действие на остеокластогенез [13].

## SDF-1 и тканевая гипоксия

Восстановление кровотока в тканях при повреждении различного генеза предполагает два разных механизма образования новых сосудов: васкулогенез — образование первого примитивного сосудистого сплетения *de novo*, и ангиогенез — образование новых сосудов из уже существующих. Оба процесса регулируются тонким балансом про- и антиангиогенных факторов. Физиологически эффекты ангиостатических медиаторов перевешивают влияние ангиогенных молекул, и ангиогенеза не происходит. При определенных условиях, таких как образование опухоли или заживление ран, преобладающим становится положительное действие регуляторов ангиогенеза, что приводит к активации эндотелия. Ангиогенез инициируется вазодилатацией и повышенной проницаемостью сосудистой стенки. После дестабилизации стенки сосуда эндотелиальные клетки пролиферируют, мигрируют и формируют своеобразную трубку, которая в конечном итоге стабилизируется перicyтами и клетками гладких мышц. Многочисленные растворимые факторы роста и ингибиторы, цитокины и протеазы, а также белки внеклеточного матрикса и молекулы адгезии строго контролируют этот многостадийный процесс [14, 15].

Кислородный гомеостаз представляет собой важный организующий принцип в физиологии тканей человеческого организма. К факторам, вызывающим повреждение ткани в острую фазу ишемии, относятся, в частности, гипоксия, локальное снижение pH, окислительный стресс и воспаление. Нарушение регуляции гомеостаза кислорода встречается при воспалительных, сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваниях, раке и хронической обструктивной болезни легких. Например, после ишемического инсульта ревааскуляризация происходит за счет прорастания небольших эндотелиальных трубок из уже существующих капиллярных пластов, увеличения ранее существовавших коллатеральных артериол, а также посредством дифференциации циркулирующих клеток-предшественников. Во время миграции в нормальные и патологические ткани клетки могут существовать в условиях различной обеспеченности кислородом из-за измененной васкуляризации. И результаты последних публикаций свидетельствуют о том, что хемотаксис является функцией клетки, которая может зависеть от доступности кислорода [16].

Экспериментальные и клинические исследования указывают на фундаментальную патофизиологическую роль гипоксии, которая усиливает экспрессию SDF-1 в различных тканях пропорционально степени кислородной недостаточности [17]. Доступность кислорода является определяющим параметром в настройке хемотаксической чувствительности к SDF-1. Низкая концентрация кислорода вызывает высокую экспрессию CXCR4 в различных типах клеток (моноцитах, моноцитарных макрофагах, связанных с опухолью макрофагах, эндотелиальных и раковых клетках), что сопровождается повышенной хемотаксической чувствительностью к его конкретному лиганду [18].

Изучение молекулярных механизмов, ответственных за восстановление тканей с участием стволовых клеток после ишемического повреждения, показало, что экзогенно вводимый SDF-1 способствует перемещению стволовых клеток в поврежденную ткань миокарда при его инфаркте. Клинически это приводило к неоваскуляризации, ремоделированию желудочков и улучшению насосной функции сердца [12, 19]. SDF-1 является мощным хемоаттрактантом для циркулирующих в крови стволовых клеток в микросреде локальной раны костной ткани. Результаты исследования Университета Мичигана (2014) показали, что хотя в эктопической модели кости SDF-1 не стимулировал остеогенез *de novo*, однако в ортопической модели кости с дефектами критического размера он улучшал заживление дефекта, оказывая влияние, сходное с эффектами тромбоцитарного и сосудистого факторов роста. Эти результаты позволили авторам предположить, что SDF-1 играет роль в восстановлении большого дефекта критического размера, когда требуется больше клеток, но не влияет на формирование кости *de novo*, что может быть связано с его функцией рекрутирования циркулирующих стволовых клеток и со специфическим влиянием на ангиогенез [20].

Несмотря на экспериментальные данные, демонстрирующие положительную роль оси SDF-1/CXCR4 в ревааскуляризации и функциональном восстановлении после ишемии, некоторые исследователи оспаривают эти результаты. Недавние работы показали, что передача сигналов SDF1/CXCR4 может увеличивать площадь инфаркта и негативно влиять на функцию левого желудочка в модели ишемического реперфузионного повреждения и что передача сигналов CXCR4 приводит к увеличению размера рубца, вероятно, из-за рекрутирования воспалительных клеток и фиброцитов [21]. Более того, профибротический эффект SDF-1 получен на мышинной модели дилатационной кардиомиопатии и при фиброзе легких. Кроме того, были продемонстрированы отрицательное влияние SDF-1 на функцию левого желудочка на модели лабораторных животных [22] и отрицательный инотропный эффект на кардиомиоциты взрослого человека [23]. Следовательно, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения и окончательной оценки терапевтического потенциала оси SDF-1/CXCR4 при ишемии ткани.

## SDF-1 и углеводный обмен

Известно, что SDF-1 является аутокринным инсулинодесенсибилизирующим фактором в адипоцитах и стимулирует выживание  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса [24]. SDF-1 способствует прогрессированию и реализации патологических последствий сахарного диабета 2 типа, таких как нефропатия и ретинопатия [25]. Кроме того, уровни SDF-1 в плазме коррелировали с течением диабета 2 типа. В основе данного явления лежит повышенная инсулинозависимая мобилизация клеток-предшественников, имеющаяся у пациентов с гетерозиготным 3'A-генотипом SDF-1 [26].

## SDF-1 и центральная нервная система

В спинном мозге взрослого человека SDF-1 экспрессируется главным образом в дорсальном отделе кортикального отдела позвоночника и в мозговых оболочках и играет критическую роль в развитии ЦНС, так как его дефицит летален на этапах эмбрионального или перинатального раз-

вития [27]. У мышей с дефицитом CXCR4 и SDF-1 наблюдается аномальное развитие зубчатой извилины гиппокампа и слоя гранулярных клеток мозжечка [28]. В процессе эмбрионального развития SDF-1 играет роль в формировании мозжечка, стимулируя направленную миграцию нейронов [29]. В ЦНС этот хемокин способствует пролиферации клеток, нейрогенезу (развитию и росту нервной ткани), а также участвует в реализации процессов нейровоспаления, способствует миграции нервных клеток-предшественников в участки поражения в головном мозге и их дальнейшей дифференциации в глиальные и нейрональные клетки.

Группа ученых научно-исследовательского института им. Лернера (Кливленд, США) в 2012 г. показала, что ось CXCL12/CXCR4 обеспечивает хемотаксические ориентиры для аксонов и дендритов, способствуя нейрогенезу при нейродегенеративных заболеваниях и опухолях головного мозга [30]. Примечательно, что экспрессия CXCR4 повышается, когда нейрональные клетки-предшественники дифференцируются в нейральные предшественники. Хотя CXCR4 локализован в теле клетки-предшественника нейронов, экспрессия в основном ограничивается аксонами и дендритами в зрелых нейронах [31]. Кроме того, на мышинной модели рассеянного склероза передача сигналов SDF-1/CXCR4 способствовала хемотаксису и дифференцировке в олигодендроциты приживленных нервных стволовых клеток, что приводит к ремиелинизации аксонов [32].

## SDF-1 и ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Химическое или травматическое повреждение печени часто связано с аберрантным заживлением ткани, в т. ч. с прогрессированием процессов фиброза, которое нарушает регенерацию печеночной ткани. Механизмы, посредством которых печеночные клетки дифференциально модулируют регенерацию и фиброз во время восстановления, до сих пор изучаются. SDF-1 экспрессируется в здоровой печени конститутивно, однако после острого или хронического повреждения печени его продукция увеличивается. Эндотелиальные клетки синусоидов печени, звездчатые клетки печени и злокачественные гепатоциты являются важными источниками SDF-1/CXCL12 при заболеваниях печени. SDF-1-зависимая передача сигналов способствует модулированию острого повреждения печени и последующей регенерации тканей. Активируя звездчатые клетки печени и рекрутируя мезенхимальные клетки из костного мозга, этот хемокин может провоцировать развитие фиброза печеночной ткани [1]. Кроме того, SDF-1 связан с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, участвуя в процессах роста опухолевой ткани, ангиогенеза и метастазирования, однако детальные механизмы данного процесса остаются дискутабельными [33].

## SDF-1 и ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Иммунотерапия рака была признана стандартом лечения таких онкологических заболеваний, как меланома и рак легких [34]. Современная онкология рассматривает несколько возможных терапевтических стратегий иммунотерапии, включая вакцинацию и терапию на основе цитокинов. Известно, что передача сигналов SDF-1/CXCR4 играет важную роль в биологии более 20 видов опухолей, включая адаптацию опухолевой ткани к гипоксии, метастазирова-

ние, ангиогенез и ответную реакцию опухолей на ионизирующее излучение. Обширный перечень публикаций свидетельствует о том, что передача сигналов SDF-1/CXCR4 является функциональной в стволовых субпопуляциях при ретинобластоме, меланоме, аденокарциноме протоков поджелудочной железы, раке шейки матки и простаты, плоскоклеточном раке головы и шеи и других онкологических заболеваниях [35]. При этом доказано, что местное облучение опухоли является индуктором экспрессии и высвобождения SDF-1 [36].

SDF-1 продуцируется многими опухолями и может стимулировать рост первичной опухоли и метастазы в легкие, печень или лимфатические узлы, где уровни SDF-1 высоки. Рост опухоли регулируется не только влиянием SDF-1 на пролиферацию клеток, апоптоз и выживаемость, но также его ролью в васкулогенезе. Участие оси SDF-1/CXCR4 в опухолевом васкулогенезе реализуется посредством следующего механизма. Вызванная гипоксией повышенная секреция SDF-1 в опухолях стимулирует самонаведение и приживание миелоидных клеток, полученных из костного мозга, а также эндотелиальных и перичитных клеток-предшественников, происходящих из мезенхимальных стволовых клеток [36]. Функциональное значение передачи сигналов SDF-1/CXCR4 между опухолевыми клетками и опухолевой стромой подтверждается ретроспективным анализом генетических вариантов SDF-1 у пациентов с колоректальным раком, где определенный полиморфизм SDF-1 в фибробластах связан с более высоким уровнем экспрессии стромального SDF-1 и повышенным риском метастазов в лимфатические узлы на стадии T3 колоректального рака [37].

Недавно сигнальный путь SDF-1/CXCR-4 стали рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени при онкологических заболеваниях у человека из-за его критической роли в инициации и прогрессировании опухоли путем активации нескольких сигнальных путей, таких как ERK1/2, *ras*, p38 MAPK, PLC/MAPK и SAPK/JNK, а также регуляции опухолевых стволовых клеток [38]. За последние 10 лет было зарегистрировано несколько ингибиторов CXCL12/CXCR4, которые способны ослаблять рост опухолевых клеток *in vivo* и *in vitro*. Результаты данных пилотных исследований показали обнадеживающие результаты в виде ингибирования SDF-1-индуцированной адгезии и миграции раковых клеток и снижения экспрессии CXCR4, что вело к ограничению метастазов рака молочной железы, легких, подавлению прогрессирования хронического лимфолейкоза [39].

## SDF-1 и РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА

Успешное возникновение и прогрессирование беременности во многом определяется исходным морфофункциональным состоянием эндометриальной ткани. Сложные процессы имплантации эмбрионов и ранней плацентации требуют стройного и взаимосвязанного функционирования огромного количества компонентов, множество из которых представлено локально действующими молекулами. В ранее проведенных *in vitro* и *in vivo* исследованиях хемокины выделены как потенциальные факторы, регулирующие изменения в эндометрии на ранних сроках беременности [40]. Был сделан вывод о том, что хемокины, вероятно, принимают участие во взаимодействиях эндометрия и трофобласта

и ответственны за успешную имплантацию и отторжение эмбриона, наряду с множеством других участников этого процесса [41].

CXCR4-опосредованная передача сигналов и, как следствие, регуляция миграции клеток и их апоптоза были изучены в ряде работ, посвященных анализу течения гестации на разных сроках. Исследования показали, что колонизация костного мозга в течение III триместра беременности контролируется функцией пути CXCL12/CXCR4. Исследователи отделения педиатрии Род-Айленда (США) еще в 2004 г. обнаружили и подтвердили экспериментально, что CXCR4 является единственным хемокиновым рецептором, для которого экспрессия мРНК регулируется во время дифференцировки трофобласта *in vitro*, и его активация может регулировать выживание плацентарных клеток трофобласта (т. е. защиту от апоптоза), что лежит в основе важнейшего механизма создания и поддержания маточно-плацентарного барьера [42]. Таким образом, можно предполагать, что передача сигналов SDF-1/CXCR4 стимулирует антиапоптотические пути в культивируемых трофобластах и может способствовать оптимальному росту трофобласта во время беременности. Изменения же в экспрессии или функции SDF-1/CXCR4 могут быть связаны со специфическими нарушениями течения беременности.

Известно, что и эндометрий, и трофобласт продуцируют CXCL12. Было обнаружено, что клетки трофобласта человека в I триместре беременности секретируют большие количества CXCL12, способного связываться с CXCR4, локализованным на децидуальных эпителиальных и стромальных клетках, и положительно влияют на инвазивность и миграцию децидуальных эпителиальных клеток [43]. В работе A. Zlotkowska (2019), проведенной с использованием модели лабораторных животных, была подтверждена роль CXCL12 как фактора, который участвует в подготовке эндометрия к имплантации путем контроля восприимчивости эндометрия и дальнейшего прикрепления эмбрионов [44].

Взаимодействуя со своим специфическим рецептором, связанным с G-белком, CXCL12 активирует механизмы нормальной репродуктивной биологии (например, менструации, овуляции, имплантации трофобласта и родов). Гиперактивация оси CXCR4/CXCL12 обуславливает такие патологические процессы, как онкогенез, инвазия и метастазирование, в т. ч. в репродуктивной системе женщины [45].

В сосудистой системе SDF-1 действует как мощный индуктор ангиогенеза, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и выживание клеток посредством активации рецептора эндотелиальных клеток. Исследование [46] показало, что SDF-1 опосредует пролиферативное действие эстрадиола в эстроген-позитивных клетках рака яичников и молочной железы у человека, т. е. функции SDF-1 в эндометрии являются эстроген-зависимыми. Также имеются данные о том, что SDF-1 выступает одним из факторов-кандидатов, которые участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки эндометрия человека, т. е. реализации эпителиально-стромального взаимодействия эндометрия человека [47].

Повышенный сывороточный уровень SDF-1, определенный методом иммуноферментного анализа, обнаруживался у женщин с преэклампсией достоверно чаще, чем в контрольной группе ( $p=0,001$ ) [48]. Изучение экспрессии SDF-1 $\alpha$  и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в пла-

центарном русле беременных с преэклампсией в III триместре беременности методами обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР в реальном времени и с помощью иммуногистохимического исследования выявило снижение продукции указанных маркеров в плацентарном русле [49]. Понимание регуляторных механизмов передачи сигналов, опосредованных SDF-1 в функциях трофобласта и ангиогенезе плаценты, может помочь в разработке новых терапевтических подходов при заболеваниях, ассоциированных с беременностью.

Исследование взаимосвязи между концентрацией SDF-1 в фолликулярной жидкости человека и клиническими исходами оплодотворения *in vitro*, проведенное в Японии в 2019 г., доказало, что SDF-1 является ангиогенным фактором, играющим роль в оптимизации овариальной функции [50]. При этом обнаружена прямая зависимость концентрации SDF-1 и VEGF от диаметра фолликулов. Ученые Кансайского медицинского университета (Осака, Япония) выяснили, что концентрации SDF-1 увеличивались в зависимости от диаметра и объема фолликула, достигая пика в фолликулах диаметром 18–20 мм и объемом 3,6–5,0 мл [51].

Высокие уровни воспалительных факторов, включая хемокины, были зарегистрированы в жидкости в брюшной полости и крови женщин с эндометриозом. CXCL12 опосредует свои эффекты взаимодействием со своим специфическим рецептором CXCR4, который оказался повышенным в очагах эндометриоза у человека и в модели эндометриоза у крыс. Полученные данные дают основание предполагать, что ось CXCR4/CXCL12 является функциональной в клетках эндометриоза, а CXCL12 способствует пролиферации, миграции и инвазии клеток эндометриоидных гетеротопий [52].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, SDF-1 представляет собой мощный хемокин, играющий фундаментальные роли во многих физиологических процессах, включая пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток посредством ауто- и паракриной коммуникации. Гематопоз, развитие сосудов, морфогенез лимфоидных органов, кардиогенез и нейральная дифференцировка входят в число процессов, связанных с функцией данного хемокина. В случае поражения тканей такая SDF-1-индуцированная клеточная миграция может выполнять функцию рекрутирования эндогенных стволовых клеток для осуществления авторепарации и компенсаторной регенерации *in situ*. Учитывая многофакторное участие SDF-1 в реализации физиологических и патологических процессов различных систем организма человека, включая репродуктивную, перспективным научным направлением может стать определение прогностического значения данного хемокина в патогенезе различных заболеваний.

## Литература/References

1. Janssens R., Struyf S., Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(4):299–311. DOI: 10.1038/cmi.2017.107.
2. Liepelt A., Tacke F. Stromal Cell-Derived factor-1 (SDF-1) as a Target in Liver Diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(2):203–209. DOI: 10.1152/ajpgi.00193.2016.
3. Sharma M., Afrin F., Satija N. et al. Stromal-derived factor-1/CXCR4 signaling: indispensable role in homing and engraftment of hematopoietic stem cells in bone marrow. *Stem Cells Dev.* 2011;20:933–946. DOI: 10.1089/scd.2010.0263.

4. Teicher B.A., Fricker S.P. CXCL12 (SDF-1) /CXCR4 pathway in cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(11):2927–2931. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2329.
5. Zhou Y., Cao H.B., Li W.J. et al. The CXCL12 (SDF-1) /CXCR4 chemokine axis: oncogenic properties, molecular targeting, and synthetic and natural product CXCR4 inhibitors for cancer therapy. *Chin J Nat Med.* 2018;16(11):801–810. DOI: 10.1016/S1875-5364 (18) 30122-5.
6. Cheng M., Huang K., Zhou J. et al. A critical role of Src family kinase in SDF-1/CXCR4-mediated bone-marrow progenitor cell recruitment to the ischemic heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;81:49–53. DOI: 10.1016/j. yjmcc.2015.01.024.
7. Schrader A.J., Lechner O., Templin M. et al. CXCR4/CXCL12 expression and signalling in kidney cancer. *Br J Cancer.* 2002;86(8):1250–1256. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600221.
8. Zheng N., Chen J., Liu W. et al. Mifepristone Inhibits Ovarian Cancer Metastasis by Intervening in SDF-1/CXCR4 Chemokine Axis. *Oncotarget.* 2017;8(35):59123–59135. DOI: 10.18632/oncotarget.19289.
9. Thon J.N. SDF-1 directs megakaryocyte relocation. *Blood.* 2014;124(2):161–163. DOI: 10.1182/blood-2014-05-571653.
10. Jaerve A., Bosse F., Müller H.W. SDF-1/CXCL12: Its Role in Spinal Cord Injury. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(3):452–456. DOI: 10.1016/j. biocel.2011.11.023.
11. Shi H., Lu R., Wang S. et al. Effects of SDF-1/CXCR4 on Acute Lung Injury Induced by Cardiopulmonary Bypass. *Inflammation.* 2017;40(3):937–945. DOI: 10.1007/s10753-017-0538-0.
12. Askari A.T., Unzek S., Popovic Z.B. et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet.* 2003;362(9385):697–703. DOI: 10.1016/S0140-6736 (03) 14232-8.
13. Takano T., Li Y.J., Kukita A. et al. Mesenchymal stem cells markedly suppress inflammatory bone destruction in rats with adjuvant-induced arthritis. *Lab Invest.* 2014;94(3):286–296. DOI: 10.1038/labinvest.2013.152
14. Moccia F., Negri S., Shekha M. et al. Endothelial Ca<sup>2+</sup> signaling, angiogenesis and vasculogenesis: just what it takes to make a blood vessel. *J Mol Sci.* 2019;20(16):3962. DOI: 10.3390/ijms2016396.
15. D'Alessio A., Moccia F., Li J.H. et al. Angiogenesis and vasculogenesis in health and disease. *BioMed Res Int.* 2015;2015:126582. DOI: 10.1155/2015/126582.
16. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends Mol Med.* 2001;7(8):345–350. DOI: 10.1016/S1471-4914 (01) 02090-1.
17. Ceradini D.J., Kulkarni A.R., Callaghan M.J. et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med.* 2004;10:858–864. DOI: 10.1038/nm1075.
18. Cencioni C., Capogrossi M.C., Napolitano M. The SDF-1/CXCR4 axis in stem cell preconditioning. *Cardiovasc Res.* 2012;94(3):400–407. DOI: 10.1093/cvr/cvs132.
19. Mayorga M.E., Kiedrowski M., McCallinhart P. et al. Role of SDF-1: CXCR4 in impaired post-myocardial infarction cardiac repair in diabetes. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(1):115–124. DOI: 10.1002/sctm.17-0172.
20. Jin Q., Giannobile W.V. SDF-1 Enhances wound healing of critical-sized calvarial defects beyond self-repair capacity. *PLOS One.* 2014;9(5): e97035. DOI: 10.1371/journal.pone.0097035.
21. Ince H., Petzsch M., Kleine H.D. et al. Preservation from left ventricular remodeling by front-integrated revascularization and stem cell liberation in evolving acute myocardial infarction by use of granulocyte-colony-stimulating factor (FIRSTLINE-AMI). *Circulation.* 2005;112:3097–3106. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541433.
22. Koch K.C., Schaefer W.M., Liehn E.A. et al. Effect of catheter-based transendocardial delivery of stromal cell-derived factor 1alpha on left ventricular function and perfusion in a porcine model of myocardial infarction. *Basic Res Cardiol.* 2006;101:69–77. DOI: 10.1007/s00395-005-0570-3.
23. Ghadge S.K., Muhlstedt S., Ozcelik C. et al. SDF-1alpha as a therapeutic stem cell homing factor in myocardial infarction. *Pharmacol Ther.* 2011;129:97–108. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.09.011.
24. Shin J., Fukuhara A., Onodera T. et al. SDF-1 Is an Autocrine Insulin-Desensitizing Factor in Adipocytes. *Diabetes.* 2018;67(6):1068–1078. DOI: 10.2337/db17-0706.
25. Kim D., Kim J., Yoon J.H. et al. CXCL12 secreted from adipose tissue recruits macrophages and induces insulin resistance in mice. *Diabetologia.* 2014;57:1456–1465. DOI: 10.1007/s00125-014-3237-5.
26. Karimabad M.N., Hassanshahi G. Significance of CXCL12 in type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *Inflammation.* 2015;38(2):710–717. DOI: 10.1007/s10753-014-9981-3.
27. Tysseling V.M., Mithal D., Sahni V. SDF1 in the dorsal corticospinal tract promotes CXCR4<sup>+</sup> cell migration after spinal cord injury. *J Neuroinflammation.* 2011;8:16. DOI: 10.1186/1742-2094-8-16.
28. Sierro F., Biben C., Martinez-Munoz L. Disrupted cardiac development but normal hematopoiesis in mice deficient in the second CXCL12/SDF-1 receptor, CXCR7. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:14759–14764. DOI: 10.1073/pnas.0702229104.
29. Bajetto A., Bonavia R., Barbero S. et al. Chemokines and their receptors in the central nervous system. *Front in Neuroendocrinol.* 2001;22(3):147–184. DOI: 10.1006/frne.2001.0214.
30. Li M., Hale J.S., Rich J.N. et al. Chemokine CXCL12 in neurodegenerative diseases: an SOS signal for stem cell-based repair. *Trends Neurosci.* 2012;35(10):619–628. DOI: 10.1016/j.tins.2012.06.003.
31. Peng H., Kolb R., Kennedy J.E. et al. Differential expression of CXCL12 and CXCR4 during human fetal neural progenitor cell differentiation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007;2:251–258. DOI: 10.1007/s11481-007-9081-3.
32. Carbajal K.S., Schaumburg C., Strieter R. et al. Migration of engrafted neural stem cells is mediated by CXCL12 signaling through CXCR4 in a viral model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:11068–11073. DOI: 10.1073/pnas.1006375107.
33. Cheng Y., Li H., Deng Y. et al. Cancer-associated fibroblasts induce PDL1+ neutrophils through the IL6-STAT3 pathway that foster immune suppression in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis.* 2018;9(4):422. DOI: 10.1038/s41419-018-0458-4.
34. Sullivan R.J., Atkins M.B., Kirkwood J.M. et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. *J Immunother Cancer.* 2018;6:44. DOI: 10.1186/s40425-018-0362-6.
35. Nair R.M., Balla M.M., Khan I. et al. In vitro characterization of CD133 (lo) cancer stem cells in Retinoblastoma Y79 cell line. *BMC Cancer.* 2017;17:779. DOI: 10.1186/s12885-017-3750-2.
36. Eckert F., Schilbach K., Klumpp L. et al. Potential role of CXCR4 targeting in the context of radiotherapy and immunotherapy of cancer. *Front Immunol.* 2018;9:3018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03018.
37. Chang S.C., Lin P.C., Yang S.H. et al. SDF-1alpha G801A polymorphism predicts lymph node metastasis in stage T3 colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2323–2330. DOI: 10.1245/s10434-009-0501-x.
38. Zhou W., Guo S., Liu M. et al. Targeting CXCL12/CXCR4 axis in tumor immunotherapy. *Curr Med Chem.* 2019;26(17):3026–3041. DOI: 10.2174/0929867324666170830111531.
39. Lefort S., Thuleau A., Kieffer Y. et al. CXCR4 inhibitors could benefit to HER2 but not to triple-negative breast cancer patients. *Oncogene.* 2016;26:284. DOI: 10.1038/onc.2016.284.
40. Mathew D.J., Lucy M.C., Geisert D. Interleukins, interferons, and establishment of pregnancy in pigs. *Reproduction.* 2016;151(6):111–122. DOI: 10.1530/REP-16-0047.
41. Salamonsen L.A., Hannan N.J., Dimitriadis E. Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placental development. *Semin Reprod Med.* 2007;25:437–444. DOI: 10.1055/s-2007-991041.
42. Jaleel M.A., Tsai A.C., Sarkar S. et al. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signalling regulates human placental trophoblast cell survival. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(12):901–909. DOI: 10.1093/molehr/gah118.
43. Zheng J., Wang H., Zhou W. Modulatory effects of trophoblast-secreted CXCL12 on the migration and invasion of human first-trimester decidua epithelial cells are mediated by CXCR4 rather than CXCR7. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):17. DOI: 10.1186/s12958-018-0333-2.
44. Złotkowska A., Andronowska A. Chemokines as the modulators of endometrial epithelial cells remodeling. *Sci Rep.* 2019;9:12968. DOI: 10.1038/s41598-019-49502-5.
45. Domanska U.M. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):219–230. DOI: 10.1016/j. ejca.2012.05.005.

46. Hall J.M., Korach K.S. Stromal cell-derived factor 1, a novel target of estrogen receptor action, mediates the mitogenic effects of estradiol in ovarian and breast cancer cells. *Mol Endocrinol.* 2003;17(5):792–803. DOI: 10.1210/me.2002-0438.
47. Tsutsumi A., Okada H, Nakamoto T. et al. Estrogen induces stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) production in human endometrial stromal cells: a possible role of endometrial epithelial cell growth. *Fertil Steril.* 2011;95(1):444–447. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.037.
48. Karakus S., Bagci B., Bagci G. et al. SDF-1/CXCL12 and CXCR4 gene variants, and elevated serum SDF-1 levels are associated with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2017;36(2):124–130. DOI: 10.1080/10641955.2016.1250904.
49. Kim S.C., Moon S.H., Lee D.H. et al. Differential expressions of stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in

- the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(1):31–40. DOI: 10.3109/10641955.2013.828068.
50. Okada H., Nishigaki A. Concentrations of stromal cell-derived factor-1 in human follicular fluids are associated with clinical in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril.* 2019;112(3):180–181. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.588.
51. Nishigaki A., Okada H., Okamoto R. et al. Concentrations of stromal cell-derived factor-1 and vascular endothelial growth factor in relation to the diameter of human follicles. *Fertil Steril.* 2011;95(2):742–746. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.028.
52. Ruiz A., Ruiz L., Colón-Caraballo M. et al. Pharmacological blockage of the CXCR4-CXCL12 axis in endometriosis leads to contrasting effects in proliferation, migration, and invasion. *Biol Reprod.* 2018;98(1):4–14. DOI: 10.1093/biolre/iox152.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Прохорова Ольга Валентиновна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки и педагогического факультета, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3, ORCID iD 0000-0002-9051-4528.

**Олина Анна Александровна** — д.м.н., профессор, первый заместитель директора, ФГБНУ «НИИ АГур им. Д.О. Отта», 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, ORCID iD 0000-0001-9101-7569.

**Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна** — д.м.н., заведующая лабораторией иммуногистохимии, ФГБНУ «НИИ АГур им. Д.О. Отта», 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, ORCID iD 0000-0002-6216-6220.

**Траль Татьяна Георгиевна** — к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением, ФГБНУ «НИИ АГур им. Д.О. Отта», 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3, ORCID iD 0000-0001-8948-4811.

**Контактная информация:** Прохорова Ольга Валентиновна, e-mail: prokhorova-ov@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.08.2020, поступила после рецензирования 24.08.2020, принята в печать 07.09.2020.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga V. Prokhorova** — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Faculty of Advanced Training & Professional Retraining, Ural State Medical University, 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-9051-4528.

**Anna A. Olina** — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, First Deputy Director, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9101-7569.

**Gulrukhsor Kh. Tolibova** — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head of the Laboratory of Immunohistochemistry, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-6216-6220.

**Tat'yana G. Tral'** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Pathological Anatomy, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-8948-4811.

**Contact information:** Olga V. Prokhorova, e-mail: prokhorova-ov@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 10.08.2020, revised 24.08.2020, accepted 07.09.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210

# Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита

Э.А. Маркова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Рецидивирующие вульвовагинальные инфекции не только стали эпидемиологической и клинической проблемой, но и влекут большие социальные и психологические последствия. Это определяет актуальность разработки эффективных стратегий диагностики и методов терапии инфекционных заболеваний женских половых органов. Настоящий обзор посвящен проблеме наиболее распространенных вульвовагинальных инфекций: бактериального вагиноза (БВ) и кандидозного вульвовагинита (КВВ). Особое внимание уделено вагинальным лекарственным формам комбинации метронидазола и миконазола, используемым для лечения этих значимых в акушерско-гинекологической практике патологических состояний. Несмотря на то что публикаций, посвященных изучению и оценке клинической эффективности указанной комбинации, как в отечественной, так и в зарубежной литературе — огромное количество, не теряет актуальности вопрос снижения дозы препаратов, поиска минимальной эффективной дозы для терапии БВ, КВВ и вагинитов смешанной этиологии. Представлены данные по эффективности новой лекарственной формы — вагинальных капсул Гинокапс («Минскинтеркапс», Республика Беларусь), представляющих собой комбинированное лекарственное средство, содержащее низкие дозы миконазола и метронидазола (по 100 мг). В результате проведенной терапии удалось добиться микробиологической санации, нормализации количества лейкоцитов и улучшения флороценоза влагалища, а удобство применения вагинальных капсул обеспечивало приверженность терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, метронидазол, миконазола нитрат, вагинальные капсулы.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Маркова Э.А. Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):205–210. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210.

## Efficacy of metronidazole and miconazole vaginal co-formulation for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis

E.A. Markova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Recurrent vulvovaginal infections being an epidemiological and clinical issue also have social and psychological implications. As a result, the development of the effective diagnostic strategies and therapeutic approaches to female genital infections is important. This paper reviews the most common vulvovaginal infections, i.e., bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. Topical metronidazole and miconazole vaginal dosage forms prescribed for these relevant obstetrical gynecological disorders are highlighted. Although numerous domestic and foreign publications on the clinical efficacy of this combination are available, dose reductions and the minimum therapeutically effective doses for bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, and mixed vaginitis are still challenging entities. The data on the efficacy of a novel dosage form, Gynocaps® vaginal capsules, containing low doses of miconazole (100 mg) and metronidazole (100 mg) are addressed. The treatment has resulted in microbiological cleaning, the normalization of vaginal WBC count, and the improvement of vaginal florocenosis. In addition, easy-to-use vaginal capsules ensure treatment adherence.

**KEYWORDS:** bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, metronidazole, miconazole nitrate, vaginal capsules.

**FOR CITATION:** Markova E.A. Efficacy of metronidazole and miconazole vaginal co-formulation for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):205–210. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210.

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционная патология женских половых органов в настоящее время является одной из важнейших проблем в акушерско-гинекологической практике и не теряет своей актуальности, несмотря на появление новых препаратов и других средств терапии [1–3].

Во многих странах мира в последние годы фиксируется рост сексуально-трансмиссивных инфекций, и, невзирая на прогресс современных технологий в таких областях, как клиническая микробиология и фармакология, бактериальный вагиноз (БВ) и кандидозный вульвовагинит (КВВ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре

акушерско-гинекологических заболеваний. По данным ряда исследователей, частота выявления неспецифических инфекций вагинального тракта составляет до 30% в общей структуре заболеваний женских половых органов [4, 5]. Среди воспалительных заболеваний наружных половых органов наиболее часто встречаются БВ, КВВ, а также неспецифический бактериальный вагинит, обусловленный ростом условно-патогенной микрофлоры [6]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении инфекционных заболеваний генитального тракта, именно БВ и КВВ остаются значимой проблемой по причине их частых рецидивов в связи с недостаточной эффективностью используемых схем лечения, что можно объяснить часто меняющимся составом вагинальной флоры, нарушением иммунных механизмов защиты слизистой влагалища и т. д. [7].

## Клиническое течение БВ и КВВ

Бактериальный вагиноз — инфекционный невоспалительный процесс, ассоциированный с дисбиозом влагалищного тракта и характеризующийся высокой концентрацией облигатных и факультативных анаэробных микроорганизмов и резким снижением или отсутствием лактобактерий в отделяемом влагалища. БВ является распространенной причиной патологических выделений из влагалища, характеризуется чрезмерным ростом преимущественно анаэробных организмов (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus spp.*) во влагалище, что приводит к замещению лактобацилл и повышению pH влагалища. БВ может возникать и переходить в стадию ремиссии спонтанно, но часто проявляется клинически как хроническое или рецидивирующее заболевание. БВ чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста, но также может встречаться у женщин в менопаузе [5, 8, 9]. В результате многочисленных исследований выявлена тесная связь БВ с бесплодием, прерыванием беременности на разных сроках, угрозой выкидыша и преждевременными родами, преждевременным излитием околоплодных вод, внутриутробным инфицированием плода, воспалительными процессами в послеродовом периоде, развитием клеточной атипии на шейке матки [10–12]. Пациентки с БВ жалуются на обильные выделения из влагалища белей белого или серого цвета с неприятным аминным запахом, усиливающиеся во время менструации и после полового акта. Жалобы на зуд, жжение, дискомфорт в области вульвы, диспареунию редки или отсутствуют [2, 4]. Течение заболевания может быть бессимптомным или с клиническими проявлениями. Независимо от вариантов патологического состояния необходимо проводить эффективную терапию для нормализации флоры генитального тракта.

Другая, не менее значимая патология генитального тракта — КВВ. Если говорить о кандидозной инфекции, то у каждой третьей женщины в мире когда-либо был эпизод грибковой инфекции [13]. КВВ — одна из наиболее частых причин обращения женщин разного возраста за медицинской помощью. Данная патология определяется как симптоматический вагинит — воспалительный процесс во влагалище, в который часто вовлекается вульва и который вызывается дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Основным возбудителем кандидоза — *Candida albicans*, которая является причиной 85–90% случаев КВВ. Другие виды грибов (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*) обуславливают 1,2–2,7% случаев развития КВВ. Канди-

доз считается второй по распространенности причиной вагинита после БВ [14]. Факторы риска развития КВВ включают беременность, сахарный диабет и прием системных антибиотиков. Данные о том, что различные виды контрацептивов также являются факторами риска, противоречивы. Часто КВВ имеет бессимптомное и рецидивирующее течение. Основными симптомами являются зуд вульвы и патологические выделения из влагалища различного характера — от незначительных белей до густых творожистых выделений. Склонность к хроническому и рецидивирующему течению, по мнению ряда авторов, объясняется снижением чувствительности возбудителя к противогрибковым препаратам, что требует постоянной смены терапии и поиска новых препаратов для лечения [13, 15].

Таким образом, как свидетельствуют данные статистики, вопрос о подборе эффективных препаратов и схем лечения весьма актуален. Изолированные схемы терапии БВ и ВВК, прописанные в клинических протоколах Минздрава России, неодинаково эффективны у разных категорий пациенток. Сочетание БВ и КВВ с хроническим и рецидивирующим течением создает определенные трудности в подборе эффективного препарата для лечения по причине формирования иммунодефицитного состояния во влагалище [5].

## МЕТРОНИДАЗОЛ И МИКОНАЗОЛА НИТРАТ В ЛЕЧЕНИИ БВ И КВВ

В гинекологической практике в нашей стране и во всем мире уже в течение нескольких лет с целью терапии БВ и КВВ успешно используется комбинация метронидазола и миконазола нитрата под разными торговыми названиями [1, 2, 16–19]. Именно данная комбинация действующих веществ, применяемая у пациенток с инфекционно-воспалительной акушерско-гинекологической патологией, зарекомендовала себя как средство с высокой клинической эффективностью. Проведенные клинические испытания показывают возможности широкого применения лекарственных препаратов с такой комбинацией действующих веществ. За последние 20 лет исследователи разных стран изучали фармакологическую и клиническую эффективность комбинации метронидазола и миконазола для интравагинального введения.

Группа исследователей из Стамбула под руководством Е. Ozyurt [18] проводила работу по оценке эффективности комбинации метронидазола 500 мг и миконазола 100 мг для лечения КВВ, БВ и смешанных вагинальных инфекций. В исследование было включено 97 пациенток с клиническим диагнозом «вагинит», первая группа из которых получала изучаемую комбинацию, вторая — только метронидазол (основные группы) и третья — плацебо. Каждая пациентка ежедневно получала одну свечу вагинально в течение 7 дней. Проводили гинекологические и микробиологические исследования на 8–10-й и 21–23-й дни после начала лечения. Симптомы вагинита были устранены у 91% обследованных пациенток, улучшение отмечалось еще у 7%. Частота рецидивов после курса лечения составила 2,7%, 3,8% в основных группах и 16,1% в группе плацебо. По результатам микробиологических исследований эффективность лечения смешанных инфекций в среднем составила 86%: для кольпита, вызванного трихомонадами и условно-патогенной бактериальной флорой — 93%,



для КВВ на фоне БВ — 73%. Из этого следует, что комбинация метронидазола и миконазола обеспечивает быстрое и эффективное лечение вагинита, независимо от того, моно- или смешанной инфекцией он вызван.

Другое исследование с похожим дизайном было проведено группой ученых под руководством F. Reixoto [2]. Оценивали эффективность вагинальной формы препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата, применяемого ежедневно в течение 7 дней при лечении вагинита. В исследовании приняли участие 92 женщины с БВ и КВВ. Гинекологическое обследование и лабораторная диагностика проводились до и после лечения. Полученные результаты убедительно свидетельствовали об уменьшении выраженности симптомов вагинита. Клиническая эффективность составила 87,7%, в то время как, по данным лабораторной диагностики при микроскопии и определении культуры *C. albicans*, эффективность составила 81,8% и 73,9% соответственно. Эффективность терапии БВ была оценена в 75%, при этом, по данным бактериологического исследования, у 63,6% женщин после санации влагалища культура *Gardnerella vaginalis* не определялась. Побочных эффектов пациентки не отмечали. Лекарственная форма хорошо переносилась. Таким образом, комбинация 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола при однократном ежедневном применении оказалась эффективной в лечении наиболее распространенных причин вагинита.

Еще одно большое рандомизированное исследование по оценке высоких доз интравагинальной формы комбинации метронидазола и миконазола для профилактики вагинальных инфекций у ВИЧ-негативных женщин провели R. Scott McClelland et al. [1]. Учитывая, что вагинальные условно-патогенные инфекции достаточно распространены, часто рецидивируют и могут увеличить риск развития у женщин инфекций, передаваемых половым путем, была проведена оценка новой схемы терапии вагинитов, направленной на предотвращение рецидивов вагинальных инфекций. В исследование были включены ВИЧ-негативные женщины в возрасте 18–45 лет с одной или более вагинальными инфекциями, включая БВ и КВВ или кольпит, вызванный *Trichomonas vaginalis*. Пациентки получали вагинальные суппозитории, содержащие метронидазол и миконазол в дозе 750 мг и 200 мг соответственно, или плацебо. Курс лечения составил 5 ночей в месяц в течение 12 мес. Оценка эффективности проводилась каждые 2 мес. на основании данных бактериоскопического и культурального исследований. Всего в исследовании приняли участие 234 женщины, из них 118 составили основную группу, 116 — группу плацебо. Показано, что пациентки основной группы стали обращаться к гинекологу статистически значимо ( $p < 0,05$ ) реже, чем женщины группы плацебо.

J. van Schalkwyk et al. [20] анализировали ранее накопленные данные с целью дать рекомендации по скринингу и лечению КВВ, БВ и трихомониаза. Оценивали эффективность антибиотикотерапии и терапии противогрибковыми препаратами с антимикробной активностью у пациенток с простыми и осложненными формами инфекций половых органов, а также влияние указанных патологий на течение и исходы беременности. Использовались данные систематических обзоров, рандомизированных контрольных клинических исследований. Было установлено, что КВВ поражает 75% женщин хотя бы один раз в жизни. С целью лечения использовали местные лекарствен-

ные формы и пероральные противогрибковые препараты азольной группы, которые были одинаково эффективны. Трихомонадный кольпит, инфекция, передающаяся половым путем, вызванная *Trichomonas vaginalis*, встречалась достоверно реже, чем КВВ, при этом требовала обязательного проведения терапии. Применяли препараты метронидазола в дозировке 500 мг, суточная доза 2 г/сут. Эффективность терапии составила 88% для трихомониаза при длительности курса лечения 7 дней. Совместное лечение вместе с половым партнером повышало скорость выздоровления. Использование беременными пациентками с ВВК и БВ комбинации азолов и метронидазола оказалось эффективным способом профилактики преждевременных родов. Для терапии БВ с клиническими проявлениями было достаточно 7-дневного курса лечения. Более длительные курсы терапии БВ были рекомендованы женщинам с частыми рецидивами (более 4 раз в год).

Еще одно интересное пилотное клиническое исследование, проведенное T.J. Aguin et al. [21], посвящено применению вагинальной формы метронидазола в сочетании с миконазолом в высоких дозах при рецидивирующем БВ. Работа включала 43 женщины с симптоматическим рецидивирующим БВ. Авторы сравнили 2 дозы: 500 мг и 750 мг метронидазола, в сочетании с миконазолом или без него. Препараты применялись интравагинально в течение 7 дней. Результаты оценивали после контрольных бактериоскопического и культурального исследований, которые проводили трехкратно в периоды от 3 до 7 дней, от 30 до 35 дней и от 60 до 70 дней. Эффективность терапии независимо от состава компонентов лечения составила 92,6% уже на 2-м визите, 62,1% на 3-м визите и 51,4% на 4-м визите. На 2-м визите статистически значимой разницы показателей клинической эффективности между пациентками, получавшими метронидазол в дозе 750 мг и в дозе 500 мг в сочетании с миконазолом, получено не было — эффективность оценивалась как 90,5% и 85% соответственно. На 3-м визите с достоверной вероятностью наблюдалось значительное улучшение показателей клинической эффективности у пациенток, получавших метронидазол 750 мг в сочетании с миконазолом (78,9%), по сравнению с теми, кто получал меньшую дозу метронидазола (500 мг) в сочетании с миконазолом (44,4%). На 4-м визите сохранялась достоверная разница между этими группами пациенток — 68,4% против 33,3%. Повышение дозы миконазола не увеличивало клиническую эффективность лечения у женщин с БВ. Очевидно, что клиническая эффективность комбинации метронидазола 750 мг в сочетании с миконазолом является дозозависимой.

Схожие данные были получены в подобных по дизайну и применяемым лекарственным формам исследованиях, которые проводились в РФ [22–25].

Не так давно проведена работа [22] по оценке эффективности различных вариантов локальной терапии пациенток со смешанной формой вагинального дисбиоза, планирующих беременность. В сравнительное исследование вошло 123 женщины со смешанной формой вагинального дисбиоза, у которых после окончания курса лечения в течение 6 мес. произошло зачатие с последующим вынашиванием и рождением ребенка. Сравнение проводили в группах, получавших метронидазол и миконазол, монопрепараты (антибактериальный и противогрибковый) и комплексный препарат, содержащий антибактериальный, противогрибковый и противовоспалительный ком-

поненты. При оценке эффективности лечения учитывали клиническую динамику заболевания; данные бактериоскопии отделяемого из цервикального канала и влагалища, полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени для определения возбудителей инфекций, передающихся половым путем; результаты рН-метрии вагинального содержимого (кольпотест). После окончания терапии во всех группах было отмечено достоверное снижение частоты жалоб, которые пациентки предъявляли до начала лечения. При этом в группе с использованием комбинации метронидазола и миконазола нитрата субъективные симптомы имели большую тенденцию к исчезновению, нежели в группах, где пациентки применяли другие препараты. Показана высокая эффективность комбинации метронидазола 500 мг и миконазола нитрата 100 мг в отношении как простейших, так и облигатных грамположительных и грамотрицательных анаэробов. Лабораторные данные подтверждали клиническую эффективность: на 5-е сут первая степень чистоты влагалищного мазка определялась у 87,1% пациенток, получавших комбинацию метронидазола и миконазола нитрата. Сделан вывод о том, что данная комбинация действующих веществ для терапии смешанных форм вагинального дисбиоза оптимальна по всем показателям и может быть рекомендована с целью санации урогенитального тракта при прекоцепционной подготовке.

Т.Ю. Пестрикова и соавт. [23] в статье о современных подходах к верификации диагноза БВ и тактике ведения показали, что комбинация метронидазола и миконазола эффективна при лечении БВ, КВВ и смешанных вагинальных инфекций. Результаты многочисленных исследований именно данной комбинации подтверждают ее эффективность при БВ и вагинитах смешанной этиологии и позволяют рекомендовать препараты с данной комбинацией действующих веществ даже при осложненных формах воспалительных заболеваний женских половых органов. Клинически доказано, что после курса терапии метронидазолом в сочетании с миконазолом не развивалось резистентности к терапии и не возникало рецидивов заболевания, а также наблюдалось длительное сохранение нормоценоза влагалища.

Таким образом, публикаций, посвященных изучению и оценке клинической эффективности комбинации метронидазола и миконазола, как в зарубежной, так и в отечественной литературе представлено довольно много. Препараты с разными торговыми названиями отличаются дозировками, активными веществами и лекарственными формами (вагинальные таблетки, свечи). Между тем сохраняет актуальность вопрос снижения дозы препаратов и поиска минимальной эффективной дозы для терапии БВ, КВВ и вагинитов смешанной этиологии.

Так, в работе С.С. Diniz et al. [26] было убедительно доказано, что существуют патогенные штаммы *Bacteroides fragilis* (анаэробы, наиболее устойчивые к противомикробным препаратам), которые чувствительны к низким концентрациям метронидазола. В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что даже невысокие концентрации метронидазола обуславливали изменения вирулентности микроорганизмов данной группы. Такие фундаментальные исследования не многочисленны и, вероятно, могли стать предпосылкой к созданию комбинации метронидазола и миконазола в низких дози-

ровках (по 100 мг), если предположить, что малые дозы активных веществ будут не менее эффективны в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта.

Группа исследователей из Белоруссии под руководством Л.М. Небышинец [27] провела клинические исследования по сравнительной оценке клинической, параклинической, лабораторной эффективности и безопасности вагинальных капсул с комбинацией метронидазола 100 мг и миконазола нитрата 100 мг (Гинокапс, «Минскинтеркапс», Республика Беларусь) у пациенток с КВВ (комбинация этих действующих веществ в более высоких дозах уже прекрасно зарекомендовала себя). Авторы сравнивали данную лекарственную форму с ее полным аналогом в форме вагинальной таблетки. Была применена стандартная схема терапии: 1 капсула (таблетка) вагинально в течение 10 дней. Дополнительная фармакотерапия не применялась. Оценка эффективности терапии проводилась на основе динамики данных гинекологического осмотра, микроскопии мазков на 4–5-й день лечения и на завершающем визите и показателей безопасности препарата по шкале UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser) в конце курса лечения. Микробиологическая санация в результате проведенной терапии была достигнута уже к сроку промежуточного визита. Исчезновение дрожжевого гриба улучшало флороценоз влагалищного тракта и нормализовало количество лейкоцитов. Данные по двум лекарственным формам были сопоставимы и не имели статистически значимых различий. Вагинальные капсулы даже с небольшими дозами метронидазола и миконазола нитрата обеспечивали высокие концентрации действующих веществ в тканях в сравнении с данными аналогичных исследований, проведенных в европейских странах, по изучению этой комбинации с большими дозами действующих веществ. Переносимость препарата согласно результатам опросника UKU была хорошей: в 100% случаев он не вызывал побочных эффектов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем обзоре данные подтверждают эффективность лекарственной комбинации метронидазола и миконазола в лечении БВ, ВВК и микст-инфекций. При этом большинство исследований описывают использование высоких доз препаратов, тогда как есть основания использовать более низкие дозы (по 100 мг действующих веществ), доказавшие свою безопасность и эффективность в санации влагалища. Важно отметить, что более низкие дозы, обуславливающие лечебный эффект, ассоциируются с более низким риском развития побочных эффектов. Лекарственная форма рассматриваемой комбинации в виде вагинальных капсул (Гинокапс) удобна в применении, что обеспечивает приверженность терапии и повышает качество жизни пациенток в любом возрасте.

## Благодарность

Редакция благодарит ООО «Иннолек» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

## Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC «Innolek» for the assistance in technical edition of this publication.

**Литература**

1. 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. DOI: 10.1093/infdis/jiu818.
2. Peixoto F., Camargos A., Duarte G. et al. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(3):287–292. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014.
3. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis.* 2013;40(9):710–714. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5.
4. Rigo G.V., Tasca T. Vaginitis: Review on drug resistance. 2020. DOI: 10.2174/1389450121666200804112340. Online ahead of print.
5. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):5. DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.
6. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):2–9. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
7. 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. DOI: 10.1177/0956462418785451.
8. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(7):462–473. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3181e09621.
9. Malinova M. Bacterial vaginosis. Treatment of the relapse. *Akush Ginekol (Sofia).* 2012;51(Suppl 1):23–28. PMID: 23236675.
10. Gómez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):386.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.042.
11. Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C. et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):64–67. DOI: 10.3109/14767058.2011.565390.
12. Wen A., Srinivasan U., Goldberg D. et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–1094. DOI: 10.1093/infdis/jit632.
13. Martin Lopez J.E. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:0815. PMID: 25775428.
14. Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:0815. PMID: 21718579.
15. Schwebke J.R., Taylor S.N., Ackerman R. et al. Clinical Validation of the Aptima Bacterial Vaginosis and Aptima Candida/Trichomonas Vaginitis Assays: Results from a Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol.* 2020;58(2):e01643–1619. DOI: 10.1128/JCM.01643-19.
16. Novakov Mikić A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(2):371–376. DOI: 10.1007/s00404-015-3638-9.
17. Wen A., Srinivasan U., Goldberg D. et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–1094. DOI: 10.1093/infdis/jit632.
18. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/s0020-7292(01)00388-5.
19. Vapinov B., Tsankova M., Velev R., Georgiev S., Klion D — possibilities of prophylaxis and treatment during pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia).* 2001;40(4):42–44. PMID: 11803871.
20. Van Schalkwyk J., Yudin M.H. Infectious disease committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(3):266–274. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30316-9.
21. Aguin T.J., Akins R.A., Sobel J.D. High-dose vaginal metronidazole for recurrent bacterial vaginosis — a pilot study. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(2):156–161. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829a5558.
22. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. *PMЖ. Мать и дитя.* 2019;2(2):113–119.

23. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;2(1):48–53.
24. Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;1(2):174–177. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
25. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;1(1):82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
26. Diniz C.G., Arantes R.M., Cara D.C. et al. Enhanced pathogenicity of susceptible strains of the *Bacteroides fragilis* group subjected to low doses of metronidazole. *Microbes Infect.* 2003;5(1):19–26. DOI: 10.1016/s1286-4579(02)00052-7.
27. Небышинцев Л.М., Красниченко Л.С., Мартинович А.И. и др. Опыт клинического применения препарата «Гинокапс» в терапии вульвовагинального кандидоза. *Медицинские новости.* 2010;12:49–52.

**References**

1. 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. DOI: 10.1093/infdis/jiu818.
2. Peixoto F., Camargos A., Duarte G. et al. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102(3):287–292. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014.
3. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. *Sex Transm Dis.* 2013;40(9):710–714. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5.
4. Rigo G.V., Tasca T. Vaginitis: Review on drug resistance. 2020. DOI: 10.2174/1389450121666200804112340. Online ahead of print.
5. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):5. DOI: 10.1186/s12941-020-0347-4.
6. 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. DOI: 10.1177/0956462418785451.
7. Martin D.H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):2–9. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228.
8. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65(7):462–473. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3181e09621.
9. Malinova M. Bacterial vaginosis. Treatment of the relapse. *Akush Ginekol (Sofia).* 2012;51(Suppl 1):23–28. PMID: 23236675.
10. Gómez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(4):386.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.042.
11. Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C. et al. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(1):64–67. DOI: 10.3109/14767058.2011.565390.
12. Wen A., Srinivasan U., Goldberg D. et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–1094. DOI: 10.1093/infdis/jit632.
13. Martin Lopez J.E. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:0815. PMID: 25775428.
14. Spence D. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid.* 2010;2010:0815. PMID: 21718579.
15. Schwebke J.R., Taylor S.N., Ackerman R. et al. Clinical Validation of the Aptima Bacterial Vaginosis and Aptima Candida/Trichomonas Vaginitis Assays: Results from a Prospective Multicenter Clinical Study. *J Clin Microbiol.* 2020;58(2):e01643–1619. DOI: 10.1128/JCM.01643-19.
16. Novakov Mikić A., Stojic S. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(2):371–376. DOI: 10.1007/s00404-015-3638-9.
17. Wen A., Srinivasan U., Goldberg D. et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: an ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–1094. DOI: 10.1093/infdis/jit632.

18. Ozyurt E., Toykuliyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/s0020-7292(01)00388-5.

19. Vapinov B., Tsankova M., Velev R., Georgiev S. Klion D — possibilities of prophylaxis and treatment during pregnancy. *Akush Ginekol (Sofia).* 2001;40(4):42–44. PMID: 11803871.

20. Van Schalkwyk J., Yudin M.H. Infectious disease committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(3):266–274. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30316-9.

21. Aguin T.J., Akins R.A., Sobel J.D. High-dose vaginal metronidazole for recurrent bacterial vaginosis — a pilot study. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(2):156–161. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829a5558.

22. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. et al. Prepregnancy preparation of women with mixed vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):113–119 (in Russ.).

23. Pestrikova T. Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Knyazeva T.P. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;2(1):48–53 (in Russ.).

24. Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Approaches to the treatment of bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;1(2):174–177 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.

25. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. *Russian Journal of Woman and Child Health (in Russ.).* 2018;1(1):82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.

26. Diniz C.G., Arantes R.M., Cara D.C. et al. Enhanced pathogenicity of susceptible strains of the *Bacteroides fragilis* group subjected to low doses of metronidazole. *Microbes Infect.* 2003;5(1):19–26. DOI: 10.1016/s1286-4579(02)00052-7.

27. Nebyshinets L.M., Krasnichenko L.S., Martinovich A.I. et al. Clinical experience with the drug “Gynocaps” in therapy of vulvovaginal candidiasis. *Medical news.* 2010;12:49–52 (in Russ.).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**


**Маркова Элеонора Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

**Контактная информация:** Маркова Элеонора Александровна, e-mail: markova.eleonora@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.08.2020, поступила после рецензирования 28.08.2020, принята в печать 11.09.2020.

**ABOUT THE AUTHOR:**

**Eleonora A. Markova** — *Cand. of Sci. (Med.)*, assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

**Contact information:** Eleonora A. Markova, e-mail: markova.eleonora@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.08.2020, revised 28.08.2020, accepted 11.09.2020.



**Гинокапс**


метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг

10 вагинальных капсул

РФ — ПП-004061 МЗ РФ от 29.12.2016

ООО «ИННОЛЕК»  
тел.: +7 (495) 653 81 49 www.innolec.ru

# ПОВОД СКАЗАТЬ




**ИННОЛЕК**  
ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ  
ДИСТРИБЬЮТОР В РФ

препарат широкого спектра действия для лечения:  
 смешанных вагинальных инфекций;  
 бактериального вагиноза в сочетании с кандидозом.


вагинальные капсулы не требуют хранения в холодильнике.

Реклама


произведен в Беларуси  
Produced in Belarus



бактерии



простейшие



грибки

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-211-216

## Лимфома Беркитта и беременность. Возможности современной медицины

Т.С. Котомина, Е.А. Барях, Е.Н. Мисюрина, Е.И. Желнова, И.Ю. Кокоя, В.М. Грабовский,  
М.А. Лысенко

ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Последние годы ознаменованы увеличением частоты деторождения в возрасте после 30 лет, что ассоциировано с высоким риском для матери и ребенка, а также более частой диагностикой онкологических заболеваний во время беременности, в т. ч. неходжкинских лимфом (НХЛ). Основные данные по НХЛ, связанным с беременностью, ограничены описаниями отдельных клинических ситуаций, что затрудняет выработку тактики терапии лимфомы и ведения беременности на фоне онкогематологического заболевания. В статье представлено клиническое наблюдение редкого сочетания одного из вариантов НХЛ, лимфомы Беркитта, и беременности. На сроке беременности 20 нед. по данным магнитно-резонансной томографии у пациентки были выявлены признаки объемного образования правого яичника. Диагноз установлен на основании данных обследования и результатов биопсии удаленного яичника. Продолженный рост опухоли потребовал проведения химиотерапии. В нашем случае выбор программы химиотерапии R-DA-EPOCH позволил достичь успеха в лечении лимфомы и обеспечил возможность пролонгирования беременности с последующим благоприятным перинатальным исходом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, лимфома Беркитта, неходжкинская лимфома, химиотерапия, ремиссия, аднексэктомия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Котомина Т.С., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. и др. Лимфома Беркитта и беременность. Возможности современной медицины. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):211–216. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-211-216.

## Burkitt's lymphoma and pregnancy. Advantages of today's medicine

T.S. Kotomina, E.A. Baryakh, E.N. Misyurina, E.I. Zhelnova, I.Yu. Kokoya, V.M. Grabovskiy,  
M.A. Lysenko

City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Recent years have seen the increase in the rate of childbirth after the age of 30 years. This is associated with higher risks for a mother and a child as well as higher rate of cancers diagnosed during pregnancy including non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The data on pregnancy-associated NHLs are limited by individual case studies. This makes difficult to develop a therapeutic strategy for lymphoma and pregnancy management in women with hematologic malignancies. The paper addresses the case study of a rare combination of Burkitt's lymphoma and pregnancy. At 20 weeks of the pregnancy, right ovarian tumor was identified by magnetic resonance imaging. Burkitt's lymphoma was verified by the biopsy of the excised ovary. Progressive tumor growth required chemotherapy. R-DA-EPOCH chemotherapy program was successful and also allowed for pregnancy prolongation and led to favorable perinatal outcome.

**KEYWORDS:** pregnancy, Burkitt's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, remission, adnexectomy.

**FOR CITATION:** Kotomina T.S., Baryakh E.A., Misyurina E.N. et al. Burkitt's lymphoma and pregnancy. Advantages of today's medicine. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(3):211–216. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-211-216.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы жизнь многих женщин в развитых странах претерпела значительные изменения: формирование семьи и рождение ребенка откладывается на более поздний срок, а приоритет отдается профессиональной карьере. Именно поэтому частота деторождения в возрасте после 30 лет значительно увеличилась, что ассоциировано с высоким риском для матери и ребенка, а также более частой диагностикой онкологических заболеваний во время беременности [1].

До сих пор в отечественной клинической практике существует догма, согласно которой выявление онкогематологического заболевания во время беременности требует

экстренного ее прерывания [2]. Появление в последние годы новых программ лечения с использованием препаратов, не нарушающих развитие плода, заставляет пересмотреть этот подход [3].

Лимфома является четвертым по распространенности злокачественным новообразованием, диагностируемым во время беременности. При этом лимфома Ходжкина (ЛХ) у беременных встречается чаще, чем неходжкинская лимфома (НХЛ). Встречаемость высокоагрессивных лимфом у беременных значительно выше, чем у небеременных женщин репродуктивного возраста [1]. Вовлечение в патологический процесс репродуктивных органов наблюдается почти у половины беременных с НХЛ [1].

Лимфома Беркитта (ЛБ) относится к редким вариантам НХЛ у взрослых, составляя около 2% от всех лимфом. Ее отличают агрессивное клиническое течение, преимущественно экстранодальная локализация, быстрый рост и высокая химиочувствительность. Мужчины болеют в 2–3 раза чаще, чем женщины. Медиана возраста начала заболевания у взрослых составляет 25–30 лет [4].

Как правило, анамнез заболевания составляет несколько недель. У большинства пациентов клиническая картина настолько выразительна, что позволяет заподозрить ЛБ при первичном осмотре. В большинстве случаев больные поступают в гематологический стационар в тяжелом и крайне тяжелом состоянии, обусловленном большой опухолевой массой, интоксикацией, истощением вплоть до кахексии, электролитными нарушениями. Чаще всего при ЛБ поражаются терминальный отдел тонкой кишки и илеоцекальный отдел толстой кишки, брыжейки, а также желудок, поперечная ободочная, восходящий и нисходящий отделы толстой кишки, брюшина и забрюшинное пространство, печень и селезенка, у женщин часто вовлекаются яичники. Как правило, заболевание проявляется быстрым увеличением живота за счет интенсивного роста опухоли и нарастающего асцита [5].

Гистологически ЛБ представлена диффузной пролиферацией мономорфной популяции лимфоидных клеток, которые тесно прилегают друг к другу («слипчивые»). Форма ядра опухолевых клеток округлая или овальная. В ядре обнаруживаются несколько базофильных нуклеол. В основе характерной картины «звездного неба» («starry sky») лежит способность макрофагов фагоцитировать апоптотические тельца, которые в большом количестве образуются при ЛБ [6].

При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки  $slgM^+$ , экспрессируют В-клеточные антигены (CD19, CD20, CD22, CD79a),  $BCL-6^+$ ,  $CD10^+$ , при отсутствии  $BCL2$ , Т-клеточных маркеров CD3, CD5, CD7 и антигенов клеток-предшественниц CD34, TdT [6]. Происхождение опухолевого субстрата из клеток герминального центра лимфоидного фолликула подтверждается экспрессией CD10 и  $BCL-6$  [6–8]. Индекс пролиферативной активности Ki67 опухолевых клеток чрезвычайно высок и приближается к 100% [4]. Транслокация  $t(8;14)(q24;q32)$  встречается в 80% случаев ЛБ и характеризуется перестройкой локусов генов *c-MYC* (8q24) и тяжелой цепи иммуноглобулинов Ig (14q32) [9]. Значительно реже выявляют варианты транслокации, перестройки *c-MYC* с локусами легких цепей иммуноглобулинов: в 15% случаев определяется транслокация  $t(8;22)(q34;q11)$  — перестройка с локусом лямбда-цепи иммуноглобулинов и в 5% случаев — транслокация  $t(2;8)(p11;q24)$  — перестройка с локусом каппа-цепи иммуноглобулинов [4, 10].

Несмотря на агрессивное клиническое течение, ЛБ является высококурабельной лимфомой. Интенсивная полихимиотерапия, включающая ритуксимаб и высокие дозы цитарабина и метотрексата, позволяет достичь ремиссии у 80–90% больных, 5-летняя общая выживаемость составляет 70–85% [11–13].

В России НХЛ составляют 2,6% от всех злокачественных опухолей, занимая пятое место среди наиболее часто встречающихся опухолей у женщин (после рака молочной железы, легких, кишечника, прямой кишки и матки) [3]. Сочетание беременности с НХЛ отмечают гораздо реже, чем с ЛХ, что связано с более высокой медианой возраста манифестации заболевания.

С учетом того, что ЛБ встречается преимущественно у мальчиков (мужчин) и относится к редким вариантам НХЛ, представляем первый в России случай ведения и успешного протонирования беременности у пациентки с ЛБ.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П., 39 лет. Обратилась в женскую консультацию в Республике Крым в связи с наступлением самопроизвольной беременности.

Беременность 3-я. Роды предстоят 1-е.

В анамнезе: 1-я беременность (2005 г.) — самопроизвольный выкидыш на сроке гестации 12 нед., *abrasio cavi uteri* (без осложнений); 2-я беременность (2011 г.) — самопроизвольный выкидыш на сроке гестации 9 нед., *abrasio cavi uteri* (без осложнений).

Анамнез заболевания: на 6-й нед. настоящей беременности выявлена киста правого яичника. Находилась под наблюдением акушера-гинеколога женской консультации в Республике Крым. С октября в течение 3 мес. похудела на 20 кг. Активно жалоб не предъявляла.

01.12.2016 выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза. Заключение: беременность 20 нед. МР-признаки объемного образования правого яичника (правый яичник в типичном месте не визуализируется). Над маткой справа определяется образование размером 46×31×30 мм, по характеру сигнала сходное с яичником. Рядом с ним определяется, вероятно, исходящее из него, образование размером 174×152×128 мм с четкими, местами бугристыми контурами, интимно прилежит и умеренно компримирует верхнюю стенку матки. В паховых областях визуализируются увеличенные лимфоузлы: справа до 18 мм, слева до 14 мм. В позадиматочном пространстве и в брюшной полости определяется свободная жидкость, больше справа.

Учитывая данные МРТ, с целью дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентка была направлена в г. Москву и 09.12.2016 госпитализирована в один из стационаров г. Москвы. По результатам МРТ органов малого таза от 09.12.2016: МР-картина объемного образования, по-видимому, исходящего из правого яичника. Асцит.

20.12.2016 выполнены лапаротомия, аднексэктомия справа, множественная биопсия брюшины, субтотальная оментэктомия.

Результаты гистологического исследования удаленной опухоли от 20.12.2016: опухоль представлена диффузным инфильтратом мономорфных клеток с эозинофильной цитоплазмой, крупным ядром с 2–3 ядрышками, высокой митотической активностью и диффузно расположенными в опухоли макрофагами (картина «звездного неба»). Заключение: диффузная крупноклеточная лимфома яичника, вероятно, ЛБ.

Имуногистохимическое исследование опухоли яичника от 20.12.2016: CD45, CD79a — выраженная цитоплазматическая экспрессия в 100% опухолевых клеток; Vimentin — выраженная экспрессия в опухолевой строме. Inhibin alpha, S100, Keratin Pan — экспрессия отсутствует.

FISH-исследование опухоли яичника от 20.12.2016: выявлена транслокация  $t(8;14)(q24;q32)$ , перестройки генов *BCL2* и *BCL6* не обнаружено.

Для дообследования, лечения и определения дальнейшей тактики ведения 30.12.2016 пациентка переведена

в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». На момент поступления присутствовали симптомы интоксикации, снижение массы тела на фоне беременности на 20 кг, ночная потливость.

МРТ брюшной полости и малого таза от 30.12.2016: в трех взаимоперпендикулярных плоскостях в режимах T1, T2 и с жироподавлением, в режиме диффузионно-взвешенного изображения, без внутривенного контрастирования: печень увеличена в размерах — 123 мм (сагиттальный переднезадний размер на уровне правой доли) × 82 мм (переднезадний размер левой доли) × 230 мм (фронтальный размер) × 160 мм (вертикальный размер правой доли), имеет ровные и четкие контуры, сигнальные характеристики паренхимы не изменены. Внутривенные желчные протоки не расширены. Очаговых изменений паренхимы при нативном исследовании не выявлено. Желчный пузырь размером 70×32 мм, с неоднородным жидкостным содержимым (за счет седиментации желчи). Холедох расширен до 5,5 мм, конкременты в желчном пузыре и протоках достоверно не визуализируются. В месте операционных манипуляций слева рубцовые изменения с небольшим отеком подкожной жировой клетчатки. По передней брюшной стенке уплотнение мягкой ткани, послеоперационные изменения. Поджелудочная железа не увеличена — 22×19×22 мм, структура неоднородна за счет мелких жировых включений, контуры железы четкие, мелкобугристые. Дополнительные образования в проекции поджелудочной железы не определяются. Вирсунгов проток не расширен, его диаметр до 2,5 мм, визуализируется на всем протяжении, не деформирован. Паранкреатическая клетчатка без достоверных признаков воспаления и инфильтрации. Размеры селезенки 116×46×98 мм (сагиттальный × фронтальный × вертикальный), контуры ее четкие, ровные. Структура однородная. Правый и левый надпочечники без особенностей. Почки типично расположены, имеют размеры: правая — 108×58×56 мм, левая — 119×53×58 мм, паренхима не истончена, очаговых изменений в паренхиме не выявлено. Чашечно-лоханочная система не расширена, не деформирована. Лимфатические узлы не увеличены, количество мезентериальных лимфоузлов не увеличено. Свободная жидкость в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлена. В проекции малого таза повышенное количество свободной жидкости не определяется. Прямая кишка без видимых изменений, утолщения стенок и новообразований не выявлено. Мочевой пузырь умеренно заполнен, стенки мочевого пузыря полностью не расправлены, без участков измененного сигнала, в т. ч. на диффузионно-взвешенных изображениях. Содержимое жидкостное, конкрементов не выявлено. Паравезикальная клетчатка без особенностей.

Беременность 24–25 нед. В полости матки визуализируется один плод. Количество вод умеренное. Плацента по передней стенке в области дна. Справа к матке прилежит широким радиусом (в проекции правого яичника) солидное образование с четкими крупнобугристыми контурами неомогенной структуры, преимущественно гипointенсивное в режимах T2, T1 и жироподавления, с высоким сигналом на изотропной серии диффузионно-взвешенного изображения — с размерами 46×21×48 мм (переднезадний × билатеральный × вертикальный). Левый яичник размером 38×21×30 мм, содержит немногочисленные фолликулы размером до 7,5×3,0 мм, в остальном структура без особенностей, участков ограничения диффузии в ре-

жиме диффузионно-взвешенного изображения не выявлено. Контуры яичника четкие, ровные, скопление жидкости вокруг не определяется. Лимфатические узлы не увеличены: размеры подвздошных до 4–5 мм, паховых справа — до 11×5 мм, паховых слева — 8×12 мм. Дифференцировка их не нарушена. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Заключение: МР-картина объемного образования справа (в проекции правого яичника). Беременность 24–25 нед. Картина нерезко выраженной гепатоспленомегалии, застойного желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы (рис. 1).

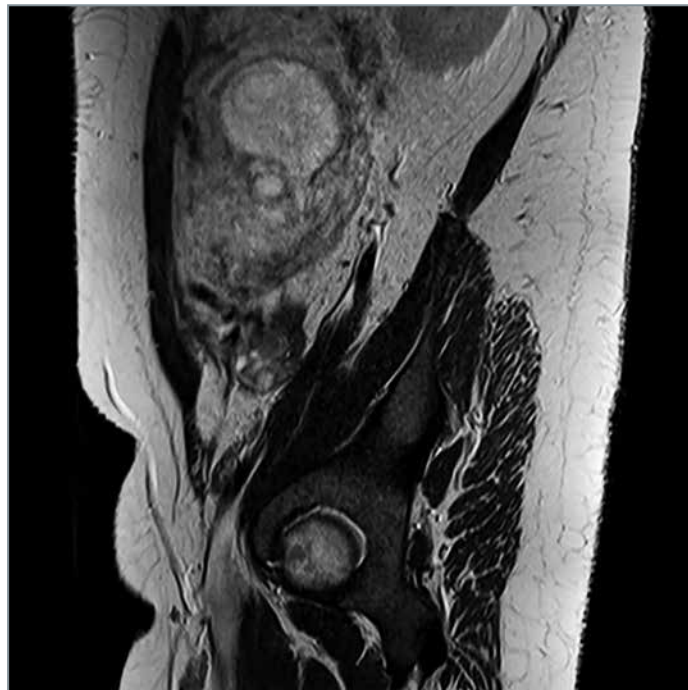


Рис. 1. Данные МРТ брюшной полости и малого таза пациентки П. (описание в тексте)

Fig. 1. MRI of the abdomen and pelvis (description in text)

Миелограмма от 31.12.2016: бласты 0,8%, лимфоциты 6%. В ликворе от 31.12.2016 цитоз составил 2/3.

По данным УЗИ и доплерометрического исследования плода от 09.01.2016: беременность 26–27 нед. Тазовое предлежание. Показатели кровотока в норме.

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов лабораторно-инструментальных исследований уставлен диагноз.

*Основное заболевание.* Лимфома Беркитта, III стадия по S.B. Murphy с поражением правого яичника (bulky), асцит. Состояние после лапаротомии, правосторонней аднексэктомии, множественной биопсии брюшины, субтотальной оментэктомии (20.12.2016). Продолженный рост опухоли. Беременность 27 нед.

С циторедуктивной целью с 31.12.2016 по 04.01.2017 проведена предфаза (циклофосфамид 400 мг, дексаметазон 20 мг).

С 05.01.2017 начата химиотерапия по программе R-DA-EPOCH (ритуксимаб — этопозид — преднизолон — винкристин — циклофосфан — доксорубин) с интратекальным введением цитостатиков (профилактика нейтролейкемии). После двух курсов по данным МРТ опухоль не определялась. Констатирована ремиссия заболевания. Проведен 3-й курс по программе R-DA-EPOCH.

Каждый межкурсовой период пациентка наблюдалась в отделении патологии беременности родильного дома ГКБ № 52. На сроке гестации 29–30 нед. течение беременности осложнилось развитием гестационной артериальной гипертензии. У беременной отмечали повышение артериального давления до 140/90–150/90 мм рт. ст., в анализах — умеренную протеинурию. На фоне гипотензивной терапии удалось достичь стабилизации гемодинамики, протеинурия сохранялась на одном уровне (суточная потеря белка менее 0,3 г/л, в общем анализе мочи протеинурия не превышала 0,3 г/л).

27.02.2017 при очередной госпитализации в межкурсовом периоде при доплерометрии выявлены нарушения маточно-плацентарного кровотока 3-й степени с нулевым диастолическим кровотоком. Учитывая декомпенсацию плацентарной недостаточности, критические нарушения кровотока у первородящей в возрасте 39 лет с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, было решено родоразрешить беременную путем операции кесарева сечения в экстренном порядке в интересах плода.

27.02.2017 выполнена нижнесрединная лапаротомия, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом под спинально-эпидуральной анестезией. Извлечена живая недоношенная девочка с массой тела 1930 г, длиной 46 см, с оценкой по шкале Апгар 6/6 баллов. Операция выполнена без технических сложностей. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений.

С 02.03.2017 течение позднего послеродового периода осложнилось развитием миелотоксического агранулоцитоза после проведенного курса химиотерапии. 05.03.2017 отмечен вираж температуры до 38,1 °С без видимых очагов инфекции. В связи с развившимся осложнением родильница была переведена в отделение гематологии.

Данные мультиспиральной компьютерной томографии шеи, органов грудной и брюшной полости, малого таза от 09.03.2017: аксиллярные, медиастинальные лимфоузлы не увеличены, жидкости в плевральных полостях нет. Легочная паренхима без очаговых изменений. Мезентериальные, забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Отмечен единственный лимфоузел в левой паховой области размером 23×8 мм. Селезенка обычных формы и размеров (вертикальный размер 81 мм), с четкими ровными контурами, структура и плотность паренхимы при нативном исследовании не изменены. Печень не увеличена, плотность паренхимы 47 НУ, очагов патологической плотности при нативном исследовании не выявлено. В паренхиматозных органах, межкишечных пространствах объемных образований не обнаружено. Заключение: КТ-данных за лимфаденопатию не получено. Очаговых патологических изменений органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, полости малого таза не выявлено. Таким образом, сохранялась ремиссия ЛБ.

С целью купирования нейтропенической лихорадки проводилась антибактериальная терапия пиперациллином, тазобактамом и амикацином внутривенно, на фоне терапии отмечены восстановление показателей крови, нормализация температуры тела.

С 16.03.2017 по 17.05.2017 проведено еще 3 курса полихимиотерапии по программе R-DA-EPOCH. По результатам позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), после 6 курсов полихимиотерапии у больной получен полный метаболический ответ.

В последующем пациентка со здоровой новорожденной, которая благополучно была выписана со второго этапа выхаживания, отбыла к месту постоянного проживания.

В течение последующих двух лет пациентка находилась под наблюдением гематологов ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»: каждые полгода проводилось КТ-исследование с контрастированием, оценивался клинический статус. Последнее контрольное обследование (ПЭТ-КТ) проведено 12.03.2019: у пациентки сохраняется ремиссия ЛБ. С учетом отсутствия при ЛБ поздних рецидивов заболевания (все события возникают в течение первого года после завершения лечения) можно говорить о выздоровлении пациентки [14].

В течение последующих двух лет пациентка находилась под наблюдением гематологов ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»: каждые полгода проводилось КТ-исследование с контрастированием, оценивался клинический статус. Последнее контрольное обследование (ПЭТ-КТ) проведено 12.03.2019: у пациентки сохраняется ремиссия ЛБ. С учетом отсутствия при ЛБ поздних рецидивов заболевания (все события возникают в течение первого года после завершения лечения) можно говорить о выздоровлении пациентки [14].

## ОБСУЖДЕНИЕ

К 2009 г. в литературе описан 101 случай сочетания НХЛ и беременности [3]. К 2013 г. в зарубежной литературе было представлено 74 работы с описанием 121 клинического наблюдения [15]. При этом в последние десятилетия отмечается рост заболеваемости НХЛ, что делает данную проблему актуальной [16–18]. Наиболее часто на фоне беременности среди НХЛ выявляют первичную медиастинальную В-клеточную лимфому [16].

**Таблица 1.** Клинические наблюдения сочетания ЛБ и беременности

**Table 1.** Case studies on Burkitt's lymphoma and pregnancy

Авторы, год Authors, year	Возраст пациентки Age	Стадия заболевания Disease stage	Срок гестации на момент верификации диагноза Gestational age at time of verified diagnosis	Исход Outcome, mother	Ребенок Outcome, child
G.W. Bornkamm et al., 1980 [19]	34 года 34 years	IIIБ IIIB	Нет данных No data	Смерть во время беременности Death during pregnancy	Погиб Death
P.L. Selvais et al., 1993 [20]	27 лет 27 years	IIIБ IIIB	31 нед. 31 weeks	Смерть Death	Жив Alive
A. Illes et al., 1996 [21]	24 года 24 years	IIIБ IIIB	Менее 37 нед. < 37 weeks	Смерть после родов Death after birth	Жив Alive
M.S.H. Lam, 2006 [22]	21 год 21 years	IIВ IIC	28 нед. 28 weeks	Ремиссия (более 12 мес.) Remission (>12 months)	Жив Alive
C. Gnecco et al., 2018 [23]	34 года 34 years	IIА IIA	32 нед. 32 weeks	Ремиссия (более 5 мес.) Remission (>5 months)	Жив Alive



Основные данные по НХЛ, связанной с беременностью, ограничены отчетами об отдельных случаях, что затрудняет выработку тактики терапии лимфомы и ведения беременности на фоне онкогематологического заболевания [15]. Сочетание ЛБ и беременности встречается еще реже, в мире описаны единичные подобные случаи, некоторые из них представлены в таблице 1.

Для дальнейшей характеристики патофизиологических и клинических аспектов этого заболевания, осложняющего течение беременности, необходимы совместные проспективные исследования [15].

Ведение беременности в РФ в настоящее время проводится в соответствии с приказом № 736 Минздравсоцразвития России от 03.12.2007 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». Прерывание беременности до 12 нед. показано пациенткам в следующих случаях: лимфомы из групп высокого риска (фолликулярная НХЛ, диффузная НХЛ, периферические и кожные Т-клеточные лимфомы, другие и неуточненные типы НХЛ, злокачественные иммунопролиферативные болезни, множественная миелома), лимфогранулематоз III–IV стадии. Во II и III триместрах вопрос о прерывании беременности решается в каждом отдельном случае консилиумом с участием гематолога, онколога, акушера-гинеколога, неонатолога, терапевта и, конечно, матери будущего ребенка и ее родственников.

Стандартом лечения ЛБ являются протоколы, включающие высокие дозы метотрексата и цитарабина: R-Нурег-СVAD, R-CODOX-M/IVAC, NHL-BFM. Однако из-за способности проникать через гематоплацентарный барьер их нельзя использовать при беременности. Программа R-DA-EPOCH внесена в российские национальные клинические рекомендации как протокол для пациентов, которым по тяжести состояния невозможно провести более интенсивную химиотерапию. В нашем случае выбор данной программы химиотерапии позволил достичь ремиссии и обеспечил возможность пролонгирования беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкое сочетание ЛБ и беременности, возможность успешного лечения лимфомы, пролонгирования беременности и принятия адекватного решения в интересах матери и плода. Беременность во II и III триместрах не является противопоказанием к проведению полихимиотерапии.

Мы продемонстрировали один из вариантов ведения пациенток с НХЛ и беременностью. За этим простым на первый взгляд описанием скрывается работа огромного коллектива современной многопрофильной больницы крупного города.

Если конец XX и начало XXI в. можно рассматривать как расцвет эпохи перинатального акушерства, то в настоящее время наблюдается мультидисциплинарный подход в акушерстве, позволяющий испытать радость материнства практически любой женщине.

## Литература

- Horowitz N.A., Lavi N., Nadir Y., Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):613–617. DOI: 10.1160/TH16-02-0099.
- Скрябина Л.С., Россоха Е.И., Лазарева Д.Г. и др. Лимфома Ходжкина и беременность. *Российский онкологический журнал.* 2015;4:43–45.

- Шмаков Р.Г., Демина Е.А., Комова Т.Д., Пилова И.В. Тактика ведения беременности у женщин с онкогематологическими заболеваниями (часть 1. Лимфолиферативные заболевания). *Клиническая онкогематология.* 2009;2(1):32–37.
- Swerdlow S.H., Campo E., Stefano A., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- Барях Е.А. Диагностика и лечение лимфомы Беркитта: дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
- Ковригина А.М., Пробатова Н.А. Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: Медицинское информационное агентство; 2007.
- Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. М.; 2005.
- Тупицын Н.Н., Шолохова Е.Н., Андреева Л.Ю. и др. Иммунодиагностика лимфом. *Современная онкология. Экстравыпуск.* 2002;4–12.
- Croce C. Role of chromosome translocations in human neoplasia. *Cell.* 1987;49(2):155–156. DOI: 10.1016/0092-8674 (87) 90552-6.
- Showe L.C., Moore R.C., Erikson J. et al. MYC oncogene involved in a t (8;22) chromosome translocation is not altered in its putative regulatory regions. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(9):2824–2828. DOI: 10.1073/pnas.84.9.2824.
- Thomas D.A., Faderl S.H., O'Brien S.M. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106(7):1569–1580. DOI: 10.1002/cncr.21776.
- Hoelzer D., Walewski J., Döhner H. et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood.* 2014;124(26):3870–3879. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563627.
- Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. *Терапевтический архив.* 2015;87(7):4–14. DOI: 10.17116/terarkh20158774-14.
- Барях Е.А. Диагностика и лечение агрессивных В-клеточных лимфом: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2019.
- Horowitz N.A., Benyamini N., Wohlfart K. et al. Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):275–282. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12) 70589-2.
- Мангасарова Я.К., Барях Е.А., Воробьев В.И. и др. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома у беременных. *Терапевтический архив.* 2014;7:53–58.
- El-Messidi A., Patenaude V., Abenhaim H.A. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(4):582–589. DOI: 10.1111/jog.12597.
- Chen G., Crispin P., Cherian M. et al. Placental involvement by non-Hodgkin lymphoma in a Crohn disease patient on long-term thiopurine therapy. *Intern Med J.* 2016;46(1):102–105. DOI: 10.1111/imj.12957.
- Bornkamm G.W., Kaduk B., Kachel G. et al. Epstein-Barr virus-positive Burkitt's lymphoma in a German woman during pregnancy. *Blut.* 1980;40(3):167–177. DOI: 10.1007/BF01008574.
- Selvais P.L., Mazy G., Gosseye S. et al. Breast infiltration by acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Dec;169 (6):1619–1620. DOI: 10.1016/0002-9378 (93) 90449-s.
- Illés A., Bányai A., Jenei K. et al. Bilateral primary lymphoma of the breasts detected in pregnancy. *Orv Hetil.* 1996;137(24):1315–1317. PMID: 8927329.
- Masha S.H. Lam. Treatment of Burkitt's lymphoma during pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2006;40(11):2048–2052. DOI: 10.1345/aph.1H289.
- Gnecco C., Carlan S.J., McWhorter J. Burkitt's lymphoma with placental invasion diagnosed at cesarean delivery: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):30. DOI: 10.1186/s13256-017-1548-0.

## References

- Horowitz N.A., Lavi N., Nadir Y., Brenner B. Haematological malignancies in pregnancy: An overview with an emphasis on thrombotic risks. *Thromb Haemost.* 2016;116(4):613–617. DOI: 10.1160/TH16-02-0099.
- Skryabina L.S., Rossokha E.I., Lazareva D.G., Zadontseva N.S. Hodgkin's lymphoma and pregnancy. *Russian Oncology Journal.* 2015;4:43–45 (in Russ.).

3. Shmakov R.G., Demina E.A., Komova T.D., Pilova I.V. Tactics of pregnancy management in women with hematologic diseases (part 1. Lymphoproliferative diseases). *Clinical oncohematology*. 2009;2(1):32–37 (in Russ.).
4. Swerdlow S.H., Campo E., Stefano A., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
5. Bariah E.A. Diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. Thesis for the degree of candidate of medical sciences. M.; 2007 (in Russ.).
6. Kovrigina A.M., Probatova N.A. Hodgkin's lymphoma and large cell lymphomas. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2007 (in Russ.).
7. Lugovskaya S.A., Pochtar M.E., Tupitsyn N.N. Immunophenotyping in the diagnosis of hemoblastosis. M.; 2005 (in Russ.).
8. Tupitsyn N.N., Sholokhova E.N., Andreeva L. Yu. et al. Immunodiagnosis of lymphomas. *Modern oncology. Extra-issue*. 2002;4–12 (in Russ.).
9. Croce C. Role of chromosome translocations in human neoplasia. *Cell*. 1987;49(2):155–156. DOI:10.1016/0092-8674(87)90552-6.
10. Showe L.C., Moore R.C., Erikson J. et al. MYC oncogene involved in a t(8;22) chromosome translocation is not altered in its putative regulatory regions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(9):2824–2828. DOI: 10.1073/pnas.84.9.2824.
11. Thomas D.A., Faderl S.H., O'Brien S.M. et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;106(7):1569–1580. DOI: 10.1002/cncr.21776.
12. Hoelzer D., Walewski J., Döhner H. et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870–3879. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563627.
13. Bariah E.A., Tyurina N.G., Vorobyev V.I. et al. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma using the LB-M-04 protocol. *Therapeutic archive*. 2015;87(7):4–14 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20158774-14.
14. Bariah E.A. Diagnosis and treatment of aggressive B-cell lymphomas: thesis. M.; 2019 (in Russ.).
15. Horowitz N.A., Benyamini N., Wohlfart K. et al. Reproductive organ involvement in non-Hodgkin lymphoma during pregnancy: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):275–282. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70589-2.
16. Mangasarova Y.K., Bariakh E.A., Vorobyev V.I. et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma in pregnant women. *Therapeutic archive*. 2014;7:53–58 (in Russ.).
17. El-Messidi A., Patenaude V., Abenhaim H.A. Incidence and outcomes of women with non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy: a population-based study on 7.9 million births. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(4):582–589. DOI: 10.1111/jog.12597.
18. Chen G., Crispin P., Cherian M. et al. Placental involvement by non-Hodgkin lymphoma in a Crohn disease patient on long-term thiopurine therapy. *Intern Med J*. 2016;46(1):102–105. DOI: 10.1111/imj.12957.
19. Bornkamm G.W., Kaduk B., Kachel G. et al. Epstein-Barr virus-positive Burkitt's lymphoma in a German woman during pregnancy. *Blut*. 1980;40(3):167–177. DOI: 10.1007/BF01008574.
20. Selvais P.L., Mazy G., Gosseye S. et al. Breast infiltration by acute lymphoblastic leukemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Dec;169(6):1619–1620. DOI: 10.1016/0002-9378(93)90449-s.
21. Illés A., Bányai A., Jenei K. et al. Bilateral primary lymphoma of the breasts detected in pregnancy. *Orv Hetil*. 1996;137(24):1315–1317. PMID: 8927329.
22. Masha S.H. Lam. Treatment of Burkitt's lymphoma during pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2006;40(11):2048–2052. DOI: 10.1345/aph.1H289. DOI: 10.1345/aph.1H289.
23. Gnecco C., Carlan S.J., McWhorter J. Burkitt's lymphoma with placental invasion diagnosed at cesarean delivery: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):30. DOI: 10.1186/s13256-017-1548-0.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Котомина Татьяна Сергеевна** — к.м.н., заведующая родильным отделением филиала, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 123182, Россия, г. Москва, ул. Сосновая, д. 11, ORCID iD 0000-0002-5660-2380.

**Барях Елена Александровна** — д.м.н., заведующая отделением гематологии и химиотерапии, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, ORCID iD 0000-0001-6880-9269.

**Мисюрин Елена Николаевна** — к.м.н., руководитель гематологической службы ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, ORCID iD 0000-0003-2419-4850.

**Желнова Евгения Ивановна** — к.м.н., заведующая отделением гематологии и высокодозной химиотерапии, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, ORCID iD 0000-0002-0343-9348.

**Кокая Инга Юрьевна** — к.м.н., заведующая родильным домом, филиал ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 123182, Россия, г. Москва, ул. Сосновая, д. 11, ORCID iD 0000-0002-0637-1537.

**Грабовский Василий Михайлович** — заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 123182, Россия, г. Москва, ул. Сосновая, д. 11, ORCID iD 0000-0002-7048-4827.

**Лысенко Марьяна Анатольевна** — д.м.н., главный врач, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3, ORCID iD 0000-0001-6010-7975.

**Контактная информация:** Котомина Татьяна Сергеевна, e-mail: tatakotomina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 23.01.2020, поступила после рецензирования 06.02.2020, принята в печать 20.02.2020.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Tat'yana S. Kotomina** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Maternity Department, Branch of the City Clinical Hospital No. 52, 11, Sosnovaya str., Moscow, 123182, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-5660-2380.

**Elena A. Varyakh** — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, City Clinical Hospital No. 52, 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-6880-9269.

**Elena N. Misyurina** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Hematological Service, City Clinical Hospital No. 52, 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-2419-4850.

**Evgeniya I. Zhelnova** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Hematology and High-Dose Chemotherapy, City Clinical Hospital No. 52, 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-0343-9348.

**Inga Yu. Kokaya** — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Maternity Department, Branch of the City Clinical Hospital No. 52, 11, Sosnovaya str., Moscow, 123182, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-0637-1537.

**Vasily M. Grabovskiy** — *Deputy Head Doctor for Obstetrical Gynecological Service, Branch of the City Clinical Hospital No. 52, 11, Sosnovaya str., Moscow, 123182, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-7048-4827.*

**Mar'yana A. Lysenko** — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head Doctor, City Clinical Hospital No. 52, 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-6010-7975.

**Contact information:** Tat'yana S. Kotomina, e-mail: tatakotomina@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 23.01.2020, revised 06.02.2020, accepted 20.02.2020.**

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «PMЖ. Мать и дитя»

Журнал «PMЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.)]. За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Woman and Child Health”

“Russian Journal of Woman and Child Health” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of obstetrics, gynecology and pediatrics that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

Онлайн-школы от StatusPraesens — это интенсивное и глубокое погружение в тему, звёздные спикеры международного уровня, качественный разбор клинических рекомендаций, международных гайдлайнов и реальных кейсов.

## БЛИЖАЙШИЕ ОНЛАЙН-ШКОЛЫ

21–24 сентября

Цикл об...  
«Интенсив по э...  
ступени ма...  
(плат...)

**ПРОВЕДЕНО**  
Зарегистрировано  
**837** участников

15–17 октября

Базовый курс  
«Основы УЗ-сканирования в акушерстве,  
гинекологии, маммологии. Ступень 0»  
в рамках Международной школы-интенсива  
«УЗИ в практике акушера-гинеколога:  
от основ к высотам»

19–21 октября

Интенсив для акушеров-гинекологов  
«Невынашивание и бесплодие:  
школа преодоления»  
(платное участие)

26–27 октября

Школа юридической  
самообороны врача  
(платное участие)

СЕНТЯБРЬ					ОКТАБРЬ					
Пн	7	14	21	28	Пн	5	12	19	26	
Вт	1	8	15	22	29	Вт	6	13	20	27
Ср	2	9	16	23	30	Ср	7	14	21	28
Чт	3	10	17	24	Чт	1	8	15	22	29
Пт	4	11	18	25	Пт	2	9	16	23	30
Сб	5	12	19	26	Сб	3	10	17	24	31
Вс	6	13	20	27	Вс	4	11	18	25	

2–3 ноября

Общероссийская школа-интенсив  
«Гинекология детского, подросткового  
и юношеского возраста»  
(платное участие)

16–18 ноября

Цикл общероссийских школ  
«Интенсив по эндокринной гинекологии:  
ступени мастерства» III ступень  
(платное участие)

НОЯБРЬ					ДЕКАБРЬ					
Пн	2	9	16	23	30	Пн	7	14	21	28
Вт	3	10	17	24	Вт	1	8	15	22	29
Ср	4	11	18	25	Ср	2	9	16	23	30
Чт	5	12	19	26	Чт	3	10	17	24	31
Пт	6	13	20	27	Пт	4	11	18	25	
Сб	7	14	21	28	Сб	5	12	19	26	
Вс	1	8	15	22	29	Вс	6	13	20	27

21 ноября

Школа критического мышления  
«Клинические рекомендации  
в акушерстве и гинекологии:  
вопросы практического внедрения»  
(бесплатное участие)

23–25 ноября

Интенсив «ANTI-AGEING:  
здоровье, эстетика, сексуальность.  
От системной терапии к эстетическому  
результату и активному долголетию»  
(платное участие)

1–3 декабря

Школа-интенсив «Эндометрий.  
Контраверсии клинической практики»  
с мастер-классом по гистероскопии  
(платное участие)

8–9 декабря

«Школа критического мышления.  
Вагинальные инфекции:  
лечить или излечивать?»  
(бесплатное участие)

13 октября, 10 ноября,  
15 декабря

Научно-практическая школа-интенсив  
«Доказательное акушерство»  
(платное участие)

+7 (499) 346 3902

stpraesens

info@praesens.ru

praesens

praesens.ru

statuspraesens

- Школы проводятся на удобной онлайн-платформе
- Научная программа школ обеспечена баллами НМО
- Участие международных спикеров высочайшего уровня
- Персональный именной сертификат участника в электронном виде
  - Живые дискуссии со спикерами в прямом эфире
  - Возможность отложенного просмотра лекций