

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 2

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 2

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)



«Акушерство, гинекология и репродукция» – рецензируемый журнал для акушеров, гинекологов и других экспертов в области женского здоровья. Основная цель журнала – публиковать высококачественные оригинальные статьи, научные обзоры, клинические случаи и лекции по всем аспектам здоровья женщин. Наши приоритеты фокусируются на научной и информационной поддержке членов «профессионального сообщества» в их стремлении к новым идеям в исследованиях в сфере акушерства и гинекологии. Также журнал участвует в непрерывном медицинском образовании (НМО) практикующих врачей, специализирующихся в различных областях женского здоровья, включая акушерство, гинекологию, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Редакция проводит политику полного соблюдения международных принципов этики научных публикаций. Все поданные в редакцию материалы в обязательном порядке проходят двойное слепое рецензирование.

Включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Научной Электронной Библиотеки (НЭБ) [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Включен в международную базу «EBSCO»

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-39270

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42341

**Информация о подписке:**  
тел. (495) 680-90-88, (495) 680-89-87,  
e-mail: [public@akc.ru](mailto:public@akc.ru)

Тираж 10 000 экз.  
ISSN 2313-7347 (print)  
ISSN 2500-3194 (online)

**Специализированное рецензируемое издание для специалистов здравоохранения**

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминающимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождены от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования

Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «ИРБИС» и редакция издания не могут нести какой-либо ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках

Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьях суждения принадлежат авторам статей и не обязательно отражают мнение издателя



Материалы доступны под лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial-Share-Alike 4.0 International License

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

**А.Д. Макария**

(Москва, Россия), д.м.н., проф., член-корр. РАН, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

Заместители главного редактора

**В.О. Бицадзе** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

**И.А. Салов** (Саратов, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

**Р.А. Абрамян** (Ереван, Армения), д.м.н., проф., член-корр. НАН РА, Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии; Ереванский ГМУ им. М. Гераци

**Л.А. Агаркова** (Томск, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ФГБУН Томский НИИЦ «НИИ АГиП»

**Э.К. Айламазян** (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., проф., академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

**М.Д. Андреева** (Краснодар, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ

**А. Антсаклис** (Афины, Греция), проф., Университет акушерства и гинекологии

**Ц. Ау** (Вена, Австрия), проф., Венский Многопрофильный Онкологический Центр, Венский Университет

**Л.А. Ашрафян** (Москва, Россия), д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный врач РФ, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ

**В.В. Береговых** (Москва, Россия), д.т.н., проф., академик РАН, НИИ фармации

**А.К. Блбляян** (Ереван, Армения), д.м.н., Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии

**И. Бликштейн** (Реховот, Израиль), проф., Медицинский центр Капалан

**Б. Бреннер** (Хайфа, Израиль), проф., Институт гематологии и трансплантации костного мозга медицинского центра «Рамбам»

**А.М. Гус** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

**К. Дадак** (Вена, Австрия), проф., Медицинский Университет Вены

**Ю.З. Дуброхотова** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

**З.М. Дубоссарская** (Днепропетровск, Украина), д.м.н., проф., Днепропетровская ГМА

**Й.В. Дуденхаузен** (Берлин, Германия), проф., Университетский медицинский комплекс Шарите

**И.Е. Зазерская** (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

**М.С. Зайнуллина** (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ; СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева»

**Д.Л. Капанадзе** (Тбилиси, Грузия), к.м.н., Центр патологии беременности и гемостаза

**Н.П. Кинтраи** (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф., Тбилисский ГМУ; АО «Клиника Чачава»

**П.Я. Кинтраи** (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф., АО «Клиника Чачава»

**А. Курьяк** (Хорватия), д.м.н., проф., Школа Яна Доналда

**С.А. Леваков** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»

**В.И. Линников** (Одесса, Украина), д.м.н., проф., медико-генетический центр «ГерМедТех»

**А.И. Мальшикина** (Иваново, Россия), д.м.н., проф., ФГБУ «ИВНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ

**Л.И. Мальцева** (Казань, Россия), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, Казанская ГМА

**И.О. Маринкин** (Новосибирск, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ

**В.Н. Николenco** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

**И.В. Понкин** (Москва, Россия), д.юр.н., проф., ФГБОУ ВО «РАНХиГС»; ФГБОУ ВО «МГЮУ им. О.Е. Кутафина»

**Ч.Н. Пурандаре** (Мумбаи, Индия), проф., Госпиталь св. Елизаветы, Валкешвар и БСЕС госпиталь Мумбаи

**А.Т. Сафаров** (Самарканд, Узбекистан), к.м.н., Самаркандский ГМУ

**В.Н. Серов** (Москва, Россия), д.м.н., проф., академик РАН, почетный академик АН БР, заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

**Л.Г. Сичинава** (Москва, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

**А.Г. Солопова** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

**М. Станоевич** (Загреб, Хорватия), д.м.н., проф., Медицинский университет Загреб

**А.Н. Стрижаков** (Москва, Россия), д.м.н., проф., академик РАН, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

**С.Н. Султанов** (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф., Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии

**Ю.Ю. Табакман** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

**Т.Ф. Татарчук** (Киев, Украина), д.м.н., проф., член-корр. НАМН Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» НАМН Украины

**А.М. Торчинов** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

**Д.Ю. Унгиадзе** (Батуми, Грузия), д.м.н., проф., Центр здоровья «Медина»

**Д.Х. Хизроева** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

**А.Г. Хомасуридзе** (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф., академик НАН Грузии, Институт репродуктологии им. И. Жордания

**В.Б. Цхай** (Красноярск, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

**Ф.А. Червенак** (Нью-Йорк, США), проф., Нью-Йоркский пресвитерианский госпиталь, Вейл Медикал Колледж Корнелльского Университета

**О.В. Шаропова** (Москва, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, ГБУЗ «ГКБ № 64 ДЗМ»

**А.Н. Шкода** (Москва, Россия), д.м.н., проф., ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»

**С. Шульман** (Гамильтон, Канада), проф., Университет МакМастер, Госпиталь Гамильтона, Канада; Каролинский Институт, Стокгольм, Швеция

**И. Эпалами** (Сорбонна, Франция), проф., Медицинский Университет Сорбонны; Университетский Госпиталь Тенон

Руководитель проекта – Е.В. Дижевская  
Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова  
Выпускающий редактор – М.Ю. Андрианова  
Менеджер по рекламе – Ю.Д. Володина

Дизайнер – Е.В. Шибкова  
Корректор – Н.И. Кононова  
Интернет версия – В.Н. Костров,  
Т.А. Дорошенко

**Издатель:** ООО «Ирбис», Член Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)  
Тел. (495) 649-5495, e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)

**Адрес редакции:**  
125190, Москва,  
Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.wjgnet.com>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

“Obstetrics, Gynecology and Reproduction” (“Акушерство, гинекологія і репродукція”) is a peer-reviewed journal for obstetricians, gynecologists and other experts in the area of women’s health. The main goal of the journal is to publish high-quality original articles, scientific reviews, case studies, and lectures in all areas of women’s health. Our priorities focus on scientific and information support for members of the “professional community” in their pursuit of new ideas in the obstetrics and gynecology research. In addition, the journal proudly contributes to the continuing medical education (CME) of practitioners who specialize in various areas of women’s health including obstetrics, gynecology, in vitro fertilization (IVF) and assisted reproductive technology (ART). As an open-access journal, “Obstetrics, Gynecology and Reproduction” (“Акушерство, гинекологія і репродукція”) is available in the Russian Federation and around the world. The editorial board includes 9 internationally known scientists, 5 full members of the Russian Academy of Sciences (RAS), and 4 corresponding members of the RAS. The editorial board promotes the policy of full compliance with the principles of international scientific publishing ethics. All submitted materials undergo a compulsory double-blind peer reviewing process.

The journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI); Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

The journal is reviewed by Russian Institute of Scientific and Technical Information of Russian Science Academy; Journal data are annually published in international information system of periodical and serial publications «Ulrich’s Periodicals Directory»

The journal included in EBSCO database

Specialized title for experts of public health services.

10 000 copies

ISSN 2313-7347 (print)  
ISSN 2500-3194 (online)

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roscomnadzor)

The certificate on registration  
ПИ № ФС77-39270

Publication of manuscripts is free for post-graduate students

Editor does not bear the responsibility for reliability of the information which contains in advertising materials

The opinion of edition not necessary coincides with opinion of the authors



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

**EDITORIAL BOARD****Chief Editor****A.D. Makatsariya**

(Moscow, Russia), d.m.s., Prof.,  
Corresponding Member of RAS, Sechenov University

**Deputy Chief Editors**

**V.O. Bitsadze** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

**I.A. Salov** (Saratov, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF,  
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Health Ministry of RF

**MEMBERS OF EDITORIAL BOARD**

**R.A. Abramyan** (Yerevan, Armenia), d.m.s., Prof., Corresponding Member of NAS of RA, Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology; M. Heratsi Yerevan State Medical University

**L.A. Agarkova** (Tomsk, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

**E.K. Ailamazyan** (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Honored Scientist of RF, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of RF

**M.D. Andreeva** (Krasnodar, Russia), d.m.s., Prof., Kuban State Medical University, Health Ministry of RF

**A. Antsaklis** (Athens, Greece), Prof., University of Obstetrics and Gynecology

**L.A. Ashratyan** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Corresponding Member of RAS, Honored Doctor of RF, Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Health Ministry of RF

**C. Ay** (Vienna, Austria), MD, PhD, Prof., Comprehensive Cancer Center Vienna, Medical University of Vienna

**V.V. Beregovikh** (Moscow, Russia), d.t.s., Prof., Academician of RAS, Research Institute of Pharmacy

**A.K. Bibulyan** (Yerevan, Armenia), d.m.s., Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology

**I. Blikshtein** (Rehovot, Israel), Prof., Kaplan Medical Center

**B. Brenner** (Haifa, Israel), Prof., Institute of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Medical Center

**F.A. Chervenak** (New York, USA), MD, Prof., New York Presbyterian Hospital, Weill Medical College of Cornell University

**Ch. Badak** (Vienna, Austria), Prof., Vienna Medical University

**Yu.E. Dobrokhotova** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of RF

**Z.M. Dubossarskaya** (Dnepropetrovsk, Ukraine), d.m.s., Prof., Dnepropetrovsk State Medical Academy

**J.W. Dudenhausen** (Berlin, Germany), Prof., University Medical Complex Charite

**I. Elalamy** (Sorbonne, France), MD, PhD, Prof., Sorbonne Medical University; University Hospital Tenon

**A.I. Gus** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of RF

**D.L. Kapanadze** (Tbilisi, Georgia), PhD, Center for Pathology of Pregnancy and Hemostasis

**J.Kh. Khizroeva** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

**A.G. Khomasuridze** (Tbilisi, Georgia), d.m.s., Prof., Academician of NAS of Georgia, I. Zhordania Institute of Human Reproduction

**N.P. Kintraia** (Tbilisi, Georgia), Prof., Tbilisi State Medical University; Chachava Clinic JSK

**P.Ya. Kintraia** (Tbilisi, Georgia), Prof., Chachava Clinic JSK

**A. Kuryak** (Croatia), Prof., Yan Donald School

**S.A. Levakov** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Federal Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia

**V.I. Linnikov** (Odessa, Ukraine), d.m.s., Prof., «GerMedTech» Medical and Genetics Center

**A.I. Malyshkina** (Ivanovo, Russia), d.m.s., Prof., V.N. Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, Health Ministry of RF

**L.I. Maltseva** (Kazan, Russia), d.m.s., Prof., Honored Scientist of RF, Kazan State Medical Academy

**I.O. Marinkin** (Novosibirsk, Russia), d.m.s., Prof., Novosibirsk State Medical University, Health Ministry of RF

**V.N. Nikolenko** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

**I.V. Ponkin** (Moscow, Russia), d.j.s., Prof., Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; O.E. Kutafin Moscow State Law University

**Ch.N. Purandare** (Mumbai, India), Prof., St. Elizabeth Hospital, Walkeshwar and BSES Hospital Mumbai

**A.T. Safarov** (Samarkand, Uzbekistan), PhD, Samarkand State Medical Institute

**S. Schulman** (Hamilton, Canada), MD, PhD, FRCP(C), Prof., McMaster University, Hamilton General Hospital, Canada; Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

**V.N. Serov** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Honorary Academician of AS of RB, Honored Scientist of RF, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of RF

**O.V. Sharapova** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, City Clinical Hospital № 64, Moscow Healthcare Department

**A.S. Shkoda** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department

**L.G. Sichinava** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of RF

**A.G. Solopova** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

**M. Stanoevich** (Zagreb, Croatia), d.m.s., Prof., Medical University of Zagreb

**A.N. Strizhakov** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Sechenov University

**S.N. Sultanov** (Tashkent, Uzbekistan), d.m.s., Prof., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology

**Yu.Yu. Tabakman** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

**T.F. Tatarchuk** (Kiev, Ukraine), d.m.s., Prof., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

**A.M. Torchinov** (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Health Ministry of RF

**V.B. Tskhay** (Krasnoyarsk, Russia), d.m.s., Prof., V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Health Ministry of RF

**D.Y. Ungiadze** (Batumi, Georgia), d.m.s., Prof., Medina Medical Center

**M.S. Zainulina** (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., Prof., I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of RF; V.F. Sniegrev Maternity Hospital № 6

**I.E. Zazerskaya** (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., V.A. Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of RF

Project-manager – E.V. Digevskaya  
Managing editor – E.I. Stoinova  
Copy editor – M.Yu. Andrianova  
Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designer – E.V. Shibkova  
Proofreader – N.I. Kononova  
Online version – V.N. Kostrov,  
T.A. Doroshenko

**Publisher:** IRBIS LLC, Member of Russian Association of Science Editors and Publishers (RASEP)  
Tel. (495) 649-5495, e-mail: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru)

**Editors office address:**  
125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,  
Moscow, Russia  
[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

## Содержание:

### Новости

83

### Оригинальные статьи

Аганезов С.С., Эллингиди В.Н., Мороцкая А.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О., Аганезова Н.В.

**Особенности эндометриальной экспрессии лейкоemia-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия**

85

Ализаде Н.К.

**Сравнительная оценка результатов лапароскопических и гистероскопических операций при миомах матки**

95

Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И.

**Возможности витамина D для снижения риска преэклампсии**

103

Киселева А.Н., Бутина Е.В., Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Поздеев Н.М., Овчинников В.В.

**Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами**

111

### Научные обзоры

Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К.

**Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста**

119

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А., Хрянин А.А.

**Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор**

132

Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Филь А.А.

**Офтальмологические критерии выбора оптимального варианта родоразрешения у беременных с миопией**

156

Попова Н.М., Шулькин А.В., Черных И.В., Есенина А.С., Градинарь М.М., Якушева Е.Н.

**Роль гликопротеина-R в фармакотерапии беременных**

164

Колдман С.Д.

**Мифологические корни медицинских теорий дифференцировки пола**

174

## Contents:

**News** 83

### Original articles

Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Morotskaya A.V., Artemyeva A.S., Nyuganen A.O., Aganezova N.V.  
**Endometrial expression of leukemia inhibitory factor in women with different estrogen/progesterone receptor status of the endometrium** 85

Alizade N.K.  
**Incidence of complications after laparoscopic and hysteroscopic surgeries for uterine myomas** 95

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** 103

Kiseleva A.N., Butina E.V., Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Pozdeev N.M., Ovchinnikov V.V.  
**Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders** 111

### Review articles

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K.  
**Systematic analysis of research on D-mannose and the prospects for its use in recurrent infections of the urinary tract in women of reproductive age** 119

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Vikulov G.Kh., Gomberg M.A., Khryanin A.A.  
**Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review** 132

Kolenko O.V., Sorokin E.L., Fil A.A.  
**Ophthalmological criteria for choice of optimal mode of delivery in pregnant women with myopia** 156

Popova N.M., Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Esenina A.S., Gradinar M.M., Yakusheva E.N.  
**Role of P-glycoprotein in the pharmacotherapy of pregnant women** 164

Koldman S.D.  
**Mythological roots of medical theories of gender differentiation** 174

## Попытки отоспаться на выходных могут привести к сдвигам в менструальном цикле и изменениям в предменструальном синдроме

Попытки отоспаться на выходных могут привести к сдвигам в менструальном цикле и изменениям в предменструальном синдроме (ПМС), в частности, возможно усиление болей. Ученые из Фармацевтического университета Мэйдзи (Япония) установили на примере 150 женщин графики сна и менструации. Ученые вводили понятие социального джетлага: когда на выходных срединная

точка сна приходилась на час позже обычного. Если кто-то спал в будний день с 23:00 до 07:00, срединной точкой было 03:00. Если же в выходной день человек спал с 00:00 до 10:00, точкой было 05:00 (получается джетлаг в 2 ч).

Оказалось, более чем у 3/4 женщин был джетлаг. И у них боли, вздутие, изменения поведения в рамках ПМС проявлялись сильнее. Чем сильнее

джетлаг, тем больше выражалось усугубление симптоматики. Специалисты связывают выявленные особенности со сбоями в работе внутренних часов (циркадных ритмов). Они могут спровоцировать сдвиги в гормональных циклах, регулирующих менструацию, и усилить воспаление.

*По материалам Meddaily.ru*

## Ежедневный прием рыбьего жира во время беременности может снизить риск преждевременных родов

Ежедневный прием рыбьего жира во время беременности может снизить риск преждевременных родов на 42 %. Секрет – в жирной кислоте омега-3. По словам ученых, все беременные должны принимать БАДы с рыбьим жиром, начиная с 12-й недели беременности.

Анализ 70 исследований показал: повышение в рационе уровня жирных кислот уменьшало вероятность родов ранее 37-й недели на 11 %, ранее 34-й недели – на 42 %, а риск рождения ребенка с малым весом – на 10 %. В центре внимания

специалистов были 2 типа жирных кислот – эйкозапентаеновая и докозагексаеновая. Они работают, вероятно уменьшая воздействие отдельных гормонов и продлевая тем самым период беременности. По словам специалистов, нет никаких рисков, связанных с передозировкой жирными кислотами. Главное при выборе БАДов – приобретать средства, содержащие от 500 до 1000 мг омега-3.

*По материалам Meddaily.ru*

## Если женщина становится матерью довольно рано, это запускает процесс ускоренного старения ее организма

Сотрудники Гавайского университета (США) доказали: если женщина становится матерью довольно рано, это запускает процесс ускоренного старения ее организма. Ученые сделали этот вывод, исследовав данные 1000 женщин из разных стран.

В отчете ученых говорится: «Родившие до 20 лет женщины подвергаются риску ранней менопаузы на 43 % чаще, чем другие представительницы их пола. В частности, рано родившие женщины чаще других проходят через гистерэктомию – гинекологическую процедуру по удалению матки».

Плюс было установлено, что у женщин из бедных стран менопауза наступает в 45 лет, а у жительниц более развитых и финансово благополучных стран – примерно на 10 лет позже. Эксперты дополняют: «Серьезным фактором раннего климакса могут быть эмоциональные страдания, пережитые в детском возрасте. Среди респонденток, которые испытали в детстве подобные травмы, ранняя менопауза наблюдалась у каждой второй».

*По материалам Meddaily.ru*

## Желающим забеременеть женщинам нужно похудеть

Перед тем, как забеременеть и сразу поправиться, женщина должна похудеть. Врачи настоятельно рекомендуют это будущим мамам, которые хотели бы уберечь детей от ожирения. Желающим завести ребенка женщинам необходимо похудеть перед тем, как они забеременеют. Особенно это касается тех представительниц прекрасного пола, у которых уже имеется изрядный объем лишнего веса. Дело в том, что ожирение мамы намного увеличивает вероятность развития ожирения у ребенка, как показывают многочисленные исследования. Именно поэтому Королевский колледж акушерства и гинекологии (Великобритания) издал новую рекомендацию для врачей общей практики, которые будут советовать

подобным женщинам садиться на диету еще до зачатия.

И для этих советов есть все необходимые причины, поскольку статистика показывает, что почти половина беременных, посещающих врачей общей практики, имеют слишком большой объем лишнего веса. Число женщин с ожирением, ожидающих ребенка, составляет шокирующие 22 %, т. е. их больше, чем каждая пятая. Всем этим будущим мамам грозит намного более высокий риск опасных для жизни осложнений при родах, здоровье их будущих детей также оказывается под угрозой. Малышей ожидают в будущем ожирение и диабет второго типа. Ранее врачи общей практики из Великобритании должны были настоятельно убеждать будущих мам не следо-

вать легкомысленному правилу «есть за двоих» во время беременности, так как оно является ничем иным, как опасным мифом.

Ожирение и большие объемы лишнего веса у беременных повышают опасность осложнений для них и будущих детей. К числу подобных рисков относятся тромбы в ногах и легких или тромбозы, гестационный диабет, повышенное артериальное давление беременных или преэклампсия, а также серьезные нарушения психического здоровья. Такие женщины чаще сталкиваются с выкидышем, мертворождениями, преждевременными родами, им чаще требуется экстренное кесарево сечение.

*По материалам Medikforum.ru*

## Прием витамина С курящими беременными защищает легкие детей

Исследования, проведенные специалистами Орегонского университета (США), показали, что прием витамина С женщинами, которые курят во время беременности, защищает здоровье их детей. В частности, оказалось, что дети курящих беременных, принимавших большое количество витамина С, впоследствии реже страдают от болезней легких.

В рамках данного исследования велось наблюдение за примерно 300 курящими беременными. Одна группа беременных курильщиц следовала совету о регулярном приеме высоких доз витамина С – в 5 раз больше стандартного количества. Другая группа принимала плацебо. Через 3 месяца после родов выяснилось, что дети, рожденные женщинами, принимавшими витамин С, имеют более здоровые легкие. В частности, легкие этих малышей прокачивали на 7–9 % больше воздуха в сравнении с детьми женщин из группы «плацебо».

По словам ученых, исследование, проводившееся ранее, также продемонстрировало защитный эффект для легких детей, связанный с приемом витамина С курящими беременными. Было установлено, что через 72 ч после рождения дети тех матерей, которые курили во время беременности и принимали 500 мг витамина С, имели лучшие показатели состояния органа дыхания.

Эксперты полагают, что защитный эффект от приема витамина С связан с его способностью соединяться с никотином и восполнять уровень аскорбиновой кислоты, который снижен в организме курящих. Одновременно с этим они отмечают, что «прием витамина С хотя и может в какой-то мере защитить легкие детей курящих беременных, эти дети по-прежнему подвергаются большому риску ожирения, поведенческих расстройств и другим проблем со здоровьем».

*По материалам Medikforum.ru*

## Сила овуляции

Овуляция делает женщин особенно придирчивыми при выборе сексуального партнера. Однако какими критериями руководствуются при этом представительницы прекрасной половины человечества, и правда ли, что в зависимости от дня цикла у женщины могут меняться политические предпочтения?

«Есть такие дни, когда мужчины предпочли бы иметь под рукой инструкцию по эксплуатации женщин: они не могут понять, что происходит в голове партнерши. Все было бы гораздо легче, взгляни они на уровень тех или иных гормонов в такие моменты: женщины больше мужчин подвержены эмоциональным спадам и подъемам, связанным с гормональными колебаниями. Коктейль гормонов в крови женщины претерпевает изменения в соответствии со стадией ежемесячного цикла. То главенство берет на себя сильно женский эстроген, то к нему примешивается прогестерон, и все это влияет не только на физиологию, но и на женскую психику», – констатирует журналистка Хайке Клен.

В период овуляции, когда уровень эстрогена, а вместе с ним фертильность достигают своего пика, женщина становится напористой, у нее отмечается отличное настроение, она выглядит наиболее привлекательно. Эти изменения можно даже зафиксировать на фотографии, как выяснили ученые из Университета Берна (Швейцария). Исследователи продемонстрировали мужчинам фотографии женщин, сделанные в период овуляции и вне его. «Мужчины ухватили тончайшие нюансы и указали как наиболее привлекательных и заботливых как раз женщин, снятых на фото в период овуляции. А вы говорите, мужчины ничего не заме-

чают!» – восклицает журналистка.

Изменение уровня тех или иных гормонов в период овуляции не только делает женщину более сексуальной, но может влиять на ее покупательские предпочтения. «Многие женщины предпочитают в этот период приобретать соблазнительные платья и косметику. Они подсознательно хотя бы не просто выглядят более привлекательными для мужчин, но и затмить конкуренток в лице других женщин».

Согласно результатам исследования, проведенного Университетом Йювяскюля (Финляндия), женщина в период овуляции посылает мужчине не только визуальные, но и обонятельные сигналы. «82 женщины, участвовавшие в эксперименте, в течение 2 ночей не меняли футболку. Затем 32 мужчинам и 12 женщинам было предложено оценить запах, оставшийся на одежде. Лишь мужчины смогли распознать запах находящегося на пике фертильности женщин – их футболки пахли особенно соблазнительно», – утверждают авторы исследования.

Овуляция делает движения женщины особенно плавными, продолжает Хайке Клен. Стриптизерши в этот период получают в среднем на 150 долларов больше чаевых, выяснил психолог и биолог Джеффри Миллер из Университета Нью-Мексико (США) еще в 2007 г. При этом их коллеги, принимавшие противозачаточные таблетки, получали в течение месяца примерно один и тот же размер чаевых.

Прием оральных контрацептивов, говорится в статье, приводит к тому, что организм путает свое состояние с беременностью – женщина в таком состоянии выбирает, как правило, тех мужчин, которые «генетически наиболее с ней схожи», что может негативно отразить-

ся на потомстве. «Вполне вероятно, что если женщина перестанет принимать противозачаточные таблетки, она в буквальном смысле перестанет выносить своего партнера на дух – ее нос "снова будет знать", с кем ей стоит заводить здоровое потомство». Все дело вprodukte распада мужского гормона тестостерона – андростеноне, выделяемом с потом мужчины и привлекающем женщину в период овуляции.

Американский психолог Кристина Дуранте и ее коллеги предположили, что в зависимости от дня цикла могут меняться и политические предпочтения женщины. После проведенного в 2012 г. исследования ученые сделали вывод о том, что «одинокие женщины в период овуляции предпочитают выбирать либералов, а женщины, находящиеся в отношениях, напротив, голосуют за представителей консервативного лагеря». Ученые сделали смелое предположение, связав свою гипотезу с тем, что женщины в период овуляции настроены на секс и открыты новому – одиночки могут удовлетворить эти потребности, а семейные, чтобы не ставить на кон свой брак, отчаянно цепляются за консервативные ценности и религиозные постулаты. Подобные выводы, отмечает автор статьи, вызвали неоднозначную оценку в академическом сообществе.

Так это или нет, в любом случае важно, чтобы сама женщина знала особенности своего цикла и использовала их. «Мы ведь можем выиграть от позитивных эффектов, которые несет с собой овуляция, более критически отнестись к использованию оральных контрацептивов и наслаждаться сексуальными порывами!» – призывает Хайке Клен.

*По материалам Inopressa.ru*



# Особенности эндометриальной экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия

С.С. Аганезов<sup>1</sup>, В.Н. Эллиниди<sup>2</sup>, А.В. Мороцкая<sup>1</sup>,  
А.С. Артемьева<sup>3</sup>, А.О. Нюганен<sup>3</sup>, Н.В. Аганезова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

<sup>2</sup> ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
имени А.М. Никифорова» МЧС России;  
Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2а;

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 197758 Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

**Для контактов:** Наталия Владимировна Аганезова, e-mail: [aganezova@mail.ru](mailto:aganezova@mail.ru)

## Резюме

**Цель исследования:** у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе провести анализ эндометриальной экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора (ЛИФ) в соотношении с эстроген-прогестерон-рецепторными характеристиками эндометрия.

**Материалы и методы.** В основную группу включены пациентки с бесплодием ( $n = 81$ ) и ранними потерями беременности ( $n = 40$ ) в анамнезе, в контрольную группу – 16 здоровых фертильных женщин. На 6–8 день после овуляции выполняли пайпель-биопсию эндометрия и получали образец периферической крови для оценки уровней эстрадиола и прогестерона. Проводили гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов и ЛИФ.

**Результаты.** У здоровых женщин в среднюю фазу секреции выраженная экспрессия ЛИФ в железах (94 %;  $n = 15$ ) и строме (88 %;  $n = 14$ ) эндометрия определена достоверно чаще, чем у пациенток с репродуктивными дисфункциями – 69 % ( $n = 84$ ) и 44 % ( $n = 53$ ) соответственно ( $p < 0,05$ ). Не было различий экспрессии ЛИФ в эндометрии в зависимости от вида нарушений репродукции. В когорте женщин с полноценным гормонально-рецепторным «ответом» эндометрия выраженная экспрессия ЛИФ в люминальном эпителии (87 %;  $n = 52$  из 60) и строме (68 %;  $n = 47$  из 69) определена значимо чаще ( $p < 0,01$ ), чем у пациенток с недостаточными гормонально-рецепторными взаимодействиями (61 %,  $n = 27$  из 44; 29 %,  $n = 20$  из 68). Установлено, что при значении экспрессии PR в железах эндометрия H-score  $> 105$  имеет место риск снижения экспрессии ЛИФ в 2,6 раза в поверхностном эпителии (OR = 2,6) и в 2,5 раза в строме слизистой тела матки (OR = 2,5). При гиперэкспрессии ER в строме эндометрия (H-score  $> 155$ ) существует риск снижения ЛИФ в железах в 2,5 раза (OR = 2,5) и в 2,8 раза в строме слизистой тела матки (OR = 2,8).

**Заключение.** Установлена значимая связь между эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия и активностью экспрессии ЛИФ. При полноценных гормонально-рецепторных взаимодействиях в эндометрии достоверно чаще определена выраженная эндометриальная экспрессия ЛИФ. Рассчитаны значения счета ER в строме и PR в железах эндометрия как прогностические факторы сниженной экспрессии ЛИФ в слизистой тела матки.

**Ключевые слова:** рецептивность эндометрия, лейкемия-ингибирующий фактор, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы

Статья поступила: 16.04.2019; в доработанном виде: 22.05.2019; принята к печати: 14.06.2019.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Мороцкая А.В., Артемьева А.С., Нюганен А.О., Аганезова Н.В. Особенности эндометриальной экспрессии лейкоemia-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):85–94. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094.

## Endometrial expression of leukemia inhibitory factor in women with different estrogen/progesterone receptor status of the endometrium

Sergey S. Aganezov<sup>1</sup>, Vera N. Ellinidi<sup>2</sup>, Anastasia V. Morotskaya<sup>1</sup>,  
Anna S. Artemyeva<sup>3</sup>, Anna O. Nyuganen<sup>3</sup>, Natalia V. Aganezova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Health Ministry of Russian Federation;  
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

<sup>2</sup> All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, EMERCOM of Russia;  
4/2a Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

<sup>3</sup> National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Health Ministry of Russian Federation;  
68 Leningradskaya St., Pesochny Village, Saint Petersburg 197758, Russia

**Corresponding author:** Natalia V. Aganezova, e-mail: aganezova@mail.ru

**Abstract**

**Aim:** to analyze the endometrial expression of leukemia inhibitory factor (LIF) related to the estrogen/progesterone receptor endometrial status in women with the history of reproductive dysfunctions.

**Materials and methods.** The main group consisted of patients with the history of infertility ( $n = 81$ ) or early pregnancy loss ( $n = 40$ ). The control group included 16 women with normal fertility. At days 6–8 after ovulation, endometrial biopsy was performed and peripheral blood samples were taken to assess the estradiol and progesterone levels. Histological and immunohistochemical (to quantify the estrogen (ER)/progesterone (PR) receptors and LIF expression) examinations of the endometrium biopsy materials were carried out.

**Results.** In the middle phase of the secretion, women of the control group showed higher levels of LIF expression in the endometrial glands (94%;  $n = 15$ ) and stroma (88%;  $n = 14$ ) significantly more often than patients with reproductive dysfunctions – 69% ( $n = 84$ ) and 44% ( $n = 53$ ) respectively ( $p < 0.05$ ). There was no difference in the endometrial LIF expression between women with infertility and those with early pregnancy loss. In women with a sizable hormone-receptor 'response', a pronounced expression of LIF in the luminal epithelium (87%;  $n = 52$  out of 60) and stroma (68%;  $n = 47$  out of 69) was detected more often ( $p < 0.01$ ) than that in patients with impaired hormone-receptor interactions (61%,  $n = 27$  of 44; 29%,  $n = 20$  of 68). High PR expression in the endometrial glands ( $H$ -score  $> 105$ ) indicates the risk of impaired LIF expression in the luminal epithelium ( $OR = 2.6$ ) and stroma ( $OR = 2.5$ ). Overexpression of ER ( $H$ -score  $> 155$ ) in the endometrial stroma is associated with the risk of sub-normal LIF expression in the endometrial glands ( $OR = 2.5$ ) and stroma ( $OR = 2.8$ ).

**Conclusion.** A meaningful connection has been found between the endometrial estrogen/progesterone receptor status and the expression of LIF. Women with well-pronounced endometrial hormone-receptor interactions show high levels of endometrial LIF expression more often. The stromal ER and glandular PR expression levels are considered to be prognostic factors of reduced endometrial LIF expression in the uterine body mucosa.

**Key words:** endometrial receptivity, leukemia inhibitory factor, estrogen receptor, progesterone receptor

**Received:** 16.04.2019; **in the revised form:** 22.05.2019; **accepted:** 14.06.2019.

**Conflict of interests**

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation:** Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Morotskaya A.V., Artemyeva A.S., Nyuganen A.O., Aganezova N.V. Endometrial expression of leukemia inhibitory factor in women with different estrogen/progesterone receptor status of the endometrium. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):85–94. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094.

## Введение / Introduction

Последние десятилетия бесплодие и невынашивание беременности находятся в фокусе внимания специалистов здравоохранения большинства развитых стран мира [1]. 10–15 % желанных беременностей прерываются в ранние сроки или до достижения плодом жизнеспособности [2]. В России частота бесплодных пар среди населения репродуктивного возраста достигает 17 % [3]. Ряд исследователей считают, что эндометриальная дисфункция может быть причиной репродуктивных неудач [4, 5].

В норме имплантация бластоцисты происходит в ограниченный период времени, называемый «окном имплантации», который наступает на 6–8 день после овуляции. В эти дни функциональная активность желтого тела максимальна, а эндометрий обладает наибольшей рецептивностью. Эндометрий «окна имплантации» соответствует средней стадии фазы секреции [5]. На ультраструктурном уровне полноценной секреторной трансформации эндометрия соответствуют снижение экспрессии эстрогеновых рецепторов (англ. Estrogen Receptors, ER) в железах и строме слизистой тела матки, низкая экспрессия прогестероновых рецепторов (англ. Progesterone Receptors, PR) в эндометриальных железах, высокая экспрессия PR в строме эндометрия [6, 7]. Такой вариант соотношений ER и PR в железах и строме слизистой тела матки определен как норморецепторный (первый) иммунофенотип (ИФТ-1) гормонально-рецепторного взаимодействия в эндометрии [7]. Выделено 3 варианта иммунофенотипов гормонально-рецепторного «ответа» слизистой тела матки, характерных для неполноценных секреторных преобразований эндометрия: с высокой экспрессией ER и PR в железах и строме слизистой тела матки – второй иммунофенотип (ИФТ-2); с изолированной высокой экспрессией ER в железах и строме, низкой экспрессией PR в железах, высокой экспрессией PR в строме эндометрия – третий иммунофенотип (ИФТ-3); со сниженной экспрессией ER в железах и строме, высокой экспрессией PR в железах и строме слизистой тела матки – четвертый иммунофенотип (ИФТ-4) [7].

Лейкемия-ингибирующий фактор (ЛИФ) считают одним из биомаркеров рецептивности эндометрия. ЛИФ – это цитокин, связывание которого со своим специфическим рецептором в клетках эндометрия приводит к активации сигнальных путей, что оказывает влияние на синтез других белковых маркеров в слизистой тела матки и, в целом, повышает рецептивность эндометрия [8, 9].

**Цель исследования:** у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе провести анализ эндометриальной экспрессии ЛИФ в соотношении с эстроген-прогестерон-рецепторными характеристиками эндометрия.

## Материалы и методы / Materials and methods

Проведено проспективное когортное наблюдательное исследование по типу «случай–контроль». В основную группу включена 121 пациентка (средний возраст –  $32,7 \pm 0,4$  лет) с различными вариантами репродуктивных дисфункций. Основная группа разделена на 2 подгруппы: Ia – 81 женщина с бесплодием, в том числе 33 с неудачами имплантации плодного яйца при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО); Ib – 40 женщин с ранними потерями беременности в анамнезе.

### Критерии включения:

- возраст 20–40 лет;
- наличие в анамнезе репродуктивных дисфункций (бесплодие, невынашивание беременности ранних сроков);
- нормальный уровень гонадотропных гормонов, пролактина в крови;
- эутиреоз;
- овуляторный менструальный цикл.

### Критерии исключения:

- тяжелые соматические заболевания:
  - сахарный диабет,
  - артериальная гипертензия,
  - тяжелые заболевания печени и почек,
  - органическая патология центральной нервной системы,
  - системные аутоиммунные заболевания (кроме аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе),
  - гормон-продуцирующие опухоли,
  - злокачественные новообразования;
- ожирение;
- тромбофилии или факторы риска их наличия,
- клинически значимая миома матки (миоматозные узлы 30 мм и более, субмукозная форма миомы);
- эндометриоз;
- аномалии развития матки;
- прием эстроген- и/или гестагенсодержащих препаратов менее, чем за 3 мес до включения в исследование.

### Контрольная группа

Контрольную группу составили 16 здоровых фертильных женщин (средний возраст –  $32,5 \pm 0,6$  лет) без отягощенного гинекологического анамнеза и без тяжелых соматических заболеваний.

### Ультразвуковое мониторирование фолликулогенеза и овуляции

Наблюдение за динамикой роста фолликулов/овуляцией и изменением величины М-эха (ультразвуковое мониторирование) проводили, как минимум, в 2 менструальных циклах, в том числе в цикле, в котором получали пайпель-биоптат слизистой тела матки.

**Пайпель-биопсия эндометрия**

Биопсию эндометрия выполняли на 6–8 день после овуляции (при условии нормобиоценоза влагалища); в этот же день получали образец периферической крови для определения уровней эстрадиола и прогестерона.

Полученные пайпель-аспираты эндометрия обрабатывали в гистопротекторе Leica ASP200 (Leica Biosystems, Германия); из готовых парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 2–3 мкм на микротоме Microm HM340E (Thermo Scientific, США), окрашивали эозином и гематоксилином по стандартной методике.

**Оценка экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов и лейкоингибирующего фактора**

Рецепторы половых стероидов в железах и в строме эндометрия определяли иммуногистохимическим полимерным методом с применением системы визуализации EnVision (Dako Cytomation, Дания) и следующих моноклональных мышиных антител: к рецепторам эстрогенов – клон 1D5, RTU (Dako Cytomation, Дания), к рецепторам прогестерона – клон PgR 636, RTU (Dako Cytomation, Дания).

Визуальную оценку экспрессии ER и PR в железах и строме эндометрия проводили при помощи микроскопа Leica DM200 (Leica Biosystems, Германия) с использованием системы H-score (Histochemical Score). Для получения количественного результата применяли формулу:  $H\text{-score} = 1 \times (\% \text{ клеток со слабо окрашенными ядрами}) + 2 \times (\% \text{ клеток с умеренно окрашенными ядрами}) + 3 \times (\% \text{ клеток с сильно окрашенными ядрами})$ ; значения H-score были в интервале от 0 до 300.

Результаты экспрессии ER и PR в эндометрии в основной и контрольной группах определяли в соответствии с ранее предложенной градацией гормонально-рецепторных иммунофенотипов [7].

Из парафиновых блоков были сформированы 18 TMA-матриц (мультиблоков) в установке TMA Grand Master (3D Histech, Венгрия).

Окрашивание микропрепаратов проводили с использованием поликлональных кроличьих антител anti-LIF в автоматизированной системе Ventana BenchMark ULTRA (Ventana, США). Полученные препараты эндометрия сканировали в установке Panoramic 250 (3D Histech, Венгрия); цифровые изображения TMA-матриц оценивали с использованием программного обеспечения Case Viewer 3D (Histech, Венгрия). Экспрессию ЛИФ определяли отдельно в клетках люминального эпителия, железах и строме слизистой тела матки с применением визуально-количественной шкалы. Оценку экспрессии ЛИФ проводили полуколичественно: 0 – отсутствие окрашивания, 1 – умеренное окрашивание, 2 – выраженное окрашивание. Для статистического анализа экспрессию ЛИФ определяли как выраженную (выраженное окрашивание) или сниженную (умеренное окрашивание или его отсутствие).

**Статистический анализ**

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica Portable v.10.0 (TIBCO Software Inc., США). Использовали методы описательной, параметрической и непараметрической статистики. Для выявления предикторов нарушения рецептивности эндометрия проведен логико-структурный анализ и применена теория шансов с расчетом odds ratio (OR). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (95 % уровень значимости).

**Результаты / Results**

Характеристики менструальной функции у женщин обеих групп не различались. Возраст менархе составил в основной группе  $13,1 \pm 1,2$  лет, в контрольной –  $12,9 \pm 0,7$  лет ( $p > 0,05$ ). Длительность менструаций и менструального цикла у пациенток с репродуктивными дисфункциями были  $5,5 \pm 0,3$  и  $30,8 \pm 1,1$  дней, у здоровых фертильных женщин –  $5,7 \pm 0,2$  и  $30,9 \pm 0,9$  дней соответственно ( $p > 0,05$ ). В основной группе в структуре гинекологической патологии отмечены хронический сальпингоофорит вне обострения (24 %;  $n = 29$ ), клинически незначимая миома матки (13 %;  $n = 16$ ). В анамнезе у пациенток основной группы имели место инфекции, передающиеся половым путем: хламидийная (2 %;  $n = 2$ ); гонококковая (1 %;  $n = 1$ ); инфекции, вызванные *Mycoplasma genitalium* (5 %;  $n = 6$ ), *Trichomonas vaginalis* (2 %;  $n = 2$ ). У половины женщин с неудачами репродукции (45 %;  $n = 54$ ) были выскабливания матки в прошлом, у каждой второй из них (у 27 из 54) – 2 и более. У женщин контрольной группы не было гинекологических заболеваний и внутриматочных вмешательств в анамнезе.

У всех женщин основной ( $n = 121$ ) и контрольной ( $n = 16$ ) групп был овуляторный менструальный цикл при достаточной эстрогенной насыщенности. Величина М-эха на 12–14 день менструального цикла была сравнима у участниц основной и контрольной групп и не различалась ( $p > 0,05$ ) у пациенток с различными видами репродуктивных дисфункций в анамнезе (табл. 1).

**Результаты гистологического исследования эндометрия, экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов**

По результатам гистологического исследования эндометрия полноценная секреторная трансформация слизистой тела матки определена у всех женщин контрольной группы ( $n = 16$ ) и только у 42 % ( $n = 51$ ) испытуемых с репродуктивными неудачами в прошлом.

Норморецепторный иммунофенотип (ИФТ-1) гормонально-рецепторного «ответа» слизистой тела матки определен у 44 % ( $n = 53$ ) участниц основной группы и у всех здоровых фертильных женщин ( $n = 16$ ). Более чем у половины (56 %;  $n = 68$ ) пациенток с нарушениями фертильности установлены различные иммунофенотипы нарушенного эндометриального

**Таблица 1.** Значения эстрадиола и прогестерона в периферической крови и М-эха у обследованных женщин (M ± m).**Table 1.** Levels of estradiol and progesterone in the peripheral blood and M-echo in the examined women (M ± m).

Показатели Parameters	Группы Groups	Основная группа (n = 121) Main group		Группа контроля Control group (n = 16)	Референсные значения Reference values
		Бесплодие Infertility (n = 81)	Невынашивание беременности Miscarriage (n = 40)		
		1	2		
Эстрадиол, пмоль/л (6–8 день после овуляции) Estradiol, pmol/l (Day 6–8 post-ovulation)		692,2 ± 29,1		707,4 ± 66,1	180–1070
		678,5 ± 32,4	718,6 ± 58,3		
Прогестерон, нмоль/л (6–8 день после овуляции) Progesterone, nmol/l (Day 6–8 post-ovulation)		45,1 ± 2,0		39,1 ± 4,9	16,1–59,1
		43,6 ± 2,5	48,2 ± 3,1		
М-эхо, мм (12–14 день менструального цикла) M-echo, mm (Day 12–14 of menstrual cycle)		8,4 ± 0,3		8,3 ± 0,8	
		8,8 ± 0,4	7,7 ± 0,4		

**Примечание:**  $p > 0,05$  для всех показателей.

**Note:**  $p > 0.05$  for all the above values.

гормонально-рецепторного «ответа»: ИФТ-2 – у 36 % (n = 44), ИФТ-3 – у 7 % (n = 8), ИФТ-4 – у 13 % (n = 16) женщин. Частота определения различных иммунофенотипов, отражающих взаимодействие половых стероидов с соответствующими рецепторами в эндометрии у женщин с бесплодием и ранними потерями беременности, была сравнима ( $p > 0,05$ ).

При многофакторном линейном дискриминантном анализе определено, что наиболее существенным предиктором нарушенного гормонально-рецепторного «ответа» слизистой тела матки является факт наличия 2 и более выскабливаний матки в анамнезе ( $p = 0,03$ ).

### Экспрессия лейкоцит-ингибирующего фактора

Оценку экспрессии ЛИФ проводили в люминальном и железистом эпителии и строме эндометрия. В ряде образцов эндометрия в сформированной ТМА-матрице не было люминального эпителия слизистой тела матки, в связи с чем данные об экспрессии ЛИФ в поверхностном эпителии эндометрия оценивали у 88 пациенток основной группы и у 16 здоровых фертильных женщин (всего у 104 участниц исследования).

Выраженная экспрессия ЛИФ в железах и строме эндометрия достоверно чаще была отмечена у здоровых фертильных женщин, чем у пациенток с репродуктивными дисфункциями. При этом частота выраженной/сниженной экспрессии ЛИФ в железах и строме слизистой тела матки была сравнима у испытуемых с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе (табл. 2).

Характеристики экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии эндометрия были сходны у испытуемых с репродуктивными неудачами в прошлом и у здоровых женщин, не различались у пациенток основной группы ( $p > 0,05$ ) в зависимости от варианта репродуктивной дисфункции в анамнезе (табл. 3).

### Оценка связи экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов и лейкоцит-ингибирующего фактора

Для проверки гипотезы о том, что характеристики эстроген-прогестерон-рецепторного статуса эндометрия могут быть существенными для эндометриальной экспрессии ЛИФ, оценили особенности его экспрессии в когортах женщин с нормальным (женщины основной и контрольной групп) и отличными от нормального (пациентки основной группы) иммунофенотипами гормонально-рецепторного взаимодействия в слизистой тела матки.

Значения эстрадиола и прогестерона в периферической крови и величина М-эха не различались ( $p > 0,05$ ) у пациенток основной группы с ИФТ-1 (1), другими ИФТ (2) гормонально-рецепторного «ответа» эндометрия и у здоровых фертильных женщин (3): соответственно, эстрадиол – 701,7 ± 43,7 пмоль/л (1), 684,4 ± 39,3 пмоль/л (2), 707,4 ± 66,1 пмоль/л (3); прогестерон – 44,1 ± 3,3 нмоль/л (1), 45,8 ± 2,4 нмоль/л (2), 39,1 ± 4,9 нмоль/л (3); М-эхо – 8,7 ± 0,4 мм (1), 8,2 ± 0,3 мм (2), 8,3 ± 0,8 мм (3).

Показатели счета ER и PR в железах и строме эндометрия были сопоставимы у пациенток основной группы с ИФТ-1 гормонально-рецепторного «ответа» эндометрия и у здоровых женщин. В то же время у пациенток с репродуктивными дисфункциями в анамнезе и ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4 показатели экспрессии ER и PR в эндометрии существенно отличались от таковых у женщин основной группы с ИФТ-1 и у участниц контрольной группы (табл. 4).

Был проведен сравнительный анализ экспрессии ЛИФ в эндометрии у пациенток с нормальными рецепторными характеристиками эндометрия и у здоровых женщин. Среди пациенток с ИФТ-1 гормонально-рецепторного взаимодействия в эндометрии число женщин с выраженной экспрессией ЛИФ в люминальном эпите-

Особенности эндометриальной экспрессии лейкоциемия-ингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия

**Таблица 2.** Характеристики экспрессии лейкоциемия-ингибирующего фактора (ЛИФ) в железах и строме эндометрия обследованных женщин.

**Table 2.** Expression of leukemia inhibitory factor (LIF) in the glands and stroma of the endometrium in the examined women.

Экспрессия ЛИФ LIF expression	Группы Groups	Основная группа Main group (n = 121) % (n)	Основная группа Main group (n = 121)		Группа контроля Control group (n = 16) % (n)	Уровень значимости Significance p
			Бесплодие Infertility (n = 81) % (n)	Невынашивание беременности Miscarriage (n = 40) % (n)		
		1	2	3	4	
<b>Экспрессия ЛИФ в железах эндометрия</b> LIF expression in the endometrial glands						
Сниженная (0–1) Reduced (0–1)		30,6 (37)	32,1 (26)	27,5 (11)	6,25 (1)	p1–4 = 0,04 p2–3 = 0,60 p2–4 = 0,03 p3–4 = 0,08
Выраженная (2) Pronounced (2)		69,4 (84)	67,9 (55)	72,5 (29)	93,75 (15)	
<b>Экспрессия ЛИФ в строме эндометрия</b> LIF expression in the endometrial stroma						
Сниженная (0–1) Reduced (0–1)		56,2 (68)	60,5 (49)	47,5 (19)	12,5 (2)	p1–4 = $1 \times 10^{-3}$ p2–3 = 0,20 p2–4 = $4 \times 10^{-4}$ p3–4 = 0,01
Выраженная (2) Pronounced (2)		43,8 (53)	39,5 (32)	52,5 (21)	87,5 (14)	

**Таблица 3.** Характеристики экспрессии лейкоциемия-ингибирующего фактора (ЛИФ) в люминальном эпителии эндометрия обследованных женщин.

**Table 3.** Expression of leukemia inhibitory factor (LIF) in the endometrial luminal epithelium in the examined women.

Экспрессия ЛИФ LIF expression	Группы Groups	Основная группа Main group (n = 88) % (n)		Группа контроля Control group (n = 16) % (n)
		Бесплодие Infertility (n = 60)	Невынашивание беременности Miscarriage (n = 28)	
Сниженная (0–1) Reduced (0–1)		27,2 (24)		6,25 (1)
		26,7 (16)	28,6 (8)	
Выраженная (2) Pronounced (2)		72,7 (64)		93,75 (15)
		73,3 (44)	71,4 (20)	

**Примечание:**  $p > 0,05$  для всех показателей.

**Note:**  $p > 0.05$  for all the above values.

лии (84 %; n = 37 из 44), железах (76 %; n = 40 из 53) и строме (62 %; n = 33 из 53) эндометрия было сравнимо ( $p > 0,05$ ) с соответствующими показателями в группе здоровых участниц: люминальный эпителий и железы – 94 % (n = 15), строма – 87 % (n = 14).

В когорте женщин с полноценным гормонально-рецепторным «ответом» эндометрия (ИФТ-1) выраженную экспрессию ЛИФ в люминальном эпителии и строме слизистой тела матки отмечали существенно чаще, чем у испытуемых с иммунофенотипами, отражающими неполноценные взаимодействия половых стероидов с собственными рецепторами (ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4). Экспрессия ЛИФ в железистом эпите-

лии эндометрия была сравнима ( $p > 0,05$ ) в обеих когортах женщин (табл. 5, 6).

Проведен логико-структурный анализ с построением деревьев классификации и расчетом отношения шансов (OR) для определения предикторов снижения рецептивности эндометрия. Установлено, что при значении H-score PR в железах эндометрия более 105 имеет место риск снижения экспрессии ЛИФ в поверхностном эпителии (OR = 2,6) и в строме слизистой тела матки (OR = 2,5). При H-score ER в строме эндометрия более 155 существует риск снижения экспрессии ЛИФ в железах (OR = 2,5) и строме слизистой тела матки (OR = 2,8).

**Таблица 4.** Счет эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в эндометрии обследованных женщин ( $M \pm m$ ).**Table 4.** Levels of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors in the endometrium of the examined women ( $M \pm m$ ).

Показатели (6–8 день после овуляции) Parameters (Day 6–8 post-ovulation)	Группы Groups	Основная группа Main group (n = 121)		Группа контроля Control group (n = 16)	Уровень значимости Significance p
		ИФТ-1 (n = 53)	ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4 (n = 68)		
		1	2		
ER в железах ER in glands		105,8 ± 6,4	212,6 ± 9,1	113,8 ± 8,3	p1–2 = 1×10 <sup>-5</sup> p1–3 = 0,50 p2–3 = 2×10 <sup>-5</sup>
ER в строме ER in stroma		115,5 ± 9,4	169,6 ± 10,3	80,6 ± 8,7	p1–2 = 0,0005 p1–3 = 0,0900 p2–3 = 0,0003
PR в железах PR in glands		41,1 ± 6,7	237,1 ± 8,9	28,1 ± 2,5	p1–2 = 1×10 <sup>-5</sup> p1–3 = 0,05 p2–3 = 1×10 <sup>-5</sup>
PR в строме PR in stroma		266,0 ± 5,6	279,5 ± 3,4	285,0 ± 1,8	p1–2 = 0,50 p1–3 = 0,05 p2–3 = 0,09

**Примечание:** ИФТ – иммунофенотип.

**Note:** ИФТ – immunophenotype.

**Таблица 5.** Характеристики экспрессии лейкоциноингибирующего фактора (ЛИФ) в люминальном эпителии эндометрия в зависимости от гормонально-рецепторного иммунофенотипа (ИФТ) эндометрия.**Table 5.** Expression of leukemia inhibitory factor (LIF) in the luminal epithelium of women with different hormone-receptor immunophenotypes of the endometrium.

Экспрессия ЛИФ (люминальный эпителий) LIF expression (luminal epithelium)	Тип гормонально- рецепторного ИФТ Hormone-receptor immunophenotype	Норморецепторный (ИФТ-1) Normal immunophenotype (n = 60) % (n)	Нарушенный (ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4) Abnormal immunophenotype (n = 44) % (n)	Уровень значимости Significance p
Сниженная (0–1) Reduced (0–1)		13,3 (8)	38,6 (17)	0,005
Выраженная (2) Pronounced (2)		86,7 (52)	61,4 (27)	

## Обсуждение / Discussion

Основную группу составили женщины с бесплодием и невынашиванием беременности в анамнезе. У данных пациенток не было очевидных причин репродуктивных нарушений в циклах естественного зачатия, а также неудач имплантации blastocysts в циклах ЭКО. С целью углубленного обследования для исключения/выявления эндометриальной дисфункции этим пациенткам проведено сочетанное морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование образцов слизистой тела матки.

Циклические преобразования эндометрия в течение менструального цикла происходят под воздействием эстрадиола и прогестерона. Определено, что взаимо-

действие половых стероидов со своими функционально полноценными рецепторами играет ключевую роль в реализации эффектов эстрадиола и прогестерона в слизистой тела матки. Эстрадиол активирует эндометриальный синтез ER и PR. Физиологические эффекты прогестерона заключаются в подавлении экспрессии как собственных, так и эстрогеновых рецепторов в слизистой тела матки [10]. Вследствие реализации прогестероном своего биологического действия в период наибольшей функциональной активности желтого тела яичника, соответствующей фазе средней секреции эндометриального цикла, на молекулярном уровне происходит выраженное снижение экспрессии ER и PR в железах эндометрия; в

Особенности эндометриальной экспрессии лейкоингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия

**Таблица 6.** Характеристики экспрессии лейкоингибирующего фактора (ЛИФ) в железах и строме эндометрия в зависимости от гормонально-рецепторного иммунофенотипа (ИФТ) эндометрия.

**Table 6.** Expression of leukemia inhibitory factor (LIF) in the luminal epithelium of women with different hormone-receptor immunophenotypes of the endometrium.

Экспрессия ЛИФ LIF expression	Тип гормонально-рецепторного ИФТ Hormone-receptor immunophenotype	Норморецепторный (ИФТ-1) Normal immunophenotype (n = 69) % (n)	Нарушенный (ИФТ-2, ИФТ-3, ИФТ-4) Abnormal immunophenotype (n = 68) % (n)	Уровень значимости Significance p
<b>Экспрессия ЛИФ в железах эндометрия</b> LIF expression in the endometrial glands				
Сниженная (0–1) Reduced (0–1)		20,1 (14)	35,2 (24)	0,08
Выраженная (2) Pronounced (2)		79,7 (55)	63,8 (44)	
<b>Экспрессия ЛИФ в строме эндометрия</b> LIF expression in the endometrial stroma				
Сниженная (0–1) Reduced (0–1)		49,3 (34)	70,6 (48)	0,01
Выраженная (2) Pronounced (2)		50,7 (35)	29,4 (20)	

строме определяют тенденцию к снижению экспрессии ER при высоком содержании в ней PR. Именно такой вариант соотношений рецепторов половых стероидов в слизистой тела матки, соответствующий гистологически полноценной секреторной трансформации эндометрия (средней фазе секреции), описан как нормальный иммунофенотип гормонально-рецепторного эндометриального «ответа», отражающий адекватные биологические эффекты прогестерона [6, 7].

В нашей работе продемонстрировано, что наличие в анамнезе 2 и более выскабливаний матки может быть фактором риска нарушения гормонально-рецепторных взаимодействий в эндометрии.

Большинство исследователей считают, что ЛИФ является «критичной» молекулой для имплантации бластоцисты; его экспрессия увеличивается в период «окна имплантации» в люминальном и железистом эпителии [11]. Некоторыми авторами при иммуногистохимическом исследовании образцов слизистой тела матки показано, что у женщин с репродуктивными дисфункциями имеет место сниженная экспрессия ЛИФ в люминальном и железистом эпителии по сравнению со здоровыми фертильными женщинами [12]. В нашей работе продемонстрировано, что у пациенток с нарушенной фертильностью существенно чаще имеется сниженная экспрессия ЛИФ в железах и строме эндометрия, чем у участниц контрольной группы. Полученные результаты совпадают с приведенными выше данными о снижении экспрессии ЛИФ в железистом эпителии при анамнезе репродуктивных дисфункций. В то же время полученные нами данные о различии экспрессии ЛИФ в эндометриальной

строме трудно интерпретировать. В доступных литературных источниках не описана значимость экспрессии ЛИФ в стромальном компоненте эндометрия.

В нашей работе не выявлены различия характеристик экспрессии ЛИФ в слизистой тела матки у женщин с бесплодием и ранними потерями беременности в анамнезе. В исследовании F. Wu и соавт. (2018) также не определены существенные различия экспрессии ЛИФ у женщин с привычным невынашиванием беременности и неудачами имплантации в циклах ЭКО [13]. Эти данные могут свидетельствовать в пользу единого генеза эндометриальной дисфункции у пациенток с различными видами нарушений репродукции.

В нашей работе определено, что полноценные гормонально-рецепторные взаимодействия в эндометрии значимы для активности экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии и строме эндометрия. В доступных для поиска базах данных не найдено информации о соотношениях экспрессии ER и PR в железах и строме эндометрия и экспрессии ЛИФ в слизистой тела матки. В исследовании M. Wetendorf и соавт. (2017) продемонстрировано, что снижение экспрессии PR в эндометриальных железах (соответствует характеристике нормального иммунофенотипа гормонально-рецепторного «ответа» эндометрия [7]) активирует синтез ЛИФ и его сигнальный каскад [14].

При помощи логико-структурного анализа и теории отношения шансов нам удалось определить пороговые значения счета PR в железах и ER в строме эндометрия, отражающие неполноценность биологических эффектов прогестерона, которые могут быть прогностическими факторами сниженной экспрессии ЛИФ.

## Заключение / Conclusion

Выраженная экспрессия ЛИФ в железах и строме эндометрия определена достоверно чаще у здоровых фертильных женщин, чем у пациенток с репродуктивными дисфункциями в анамнезе. Экспрессия ЛИФ в эндометрии сравнима у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Эстроген-прогестерон-

рецепторные взаимодействия в слизистой тела матки значимы для активности экспрессии ЛИФ в люминальном эпителии и строме эндометрия.

## Дополнительная информация

Все женщины основной и контрольной групп подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Литература:

- Karizbodagh M.P., Rashidi B., Sahebkar A. et al. Implantation window and angiogenesis. *J Cell Biochem.* 2017;118(12):4141–51. DOI: 10.1002/jcb.26088.
- Recurrent pregnancy loss. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. *European Society of Human Reproduction and Embryology*, 2017. 153 p. Available at: [https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/frauenklinik/Gyn\\_Endokrinologie/images/PDF/ESHRE\\_RPL\\_Guideline\\_28112017\\_FINAL.pdf](https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/frauenklinik/Gyn_Endokrinologie/images/PDF/ESHRE_RPL_Guideline_28112017_FINAL.pdf).
- Шарапова Е.И., Машина М.А., Кузьмин В.Н. Возможные пути оптимизации специализированной помощи бесплодной паре. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2014;(4):25–8.
- Katzorke N., Vilella F., Ruiz M. et al. Diagnosis of endometrial-factor infertility: current approaches and new avenues for research. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(6):699–703.
- Dorostghoal M., Ghaffari H.O., Moramezi F, Keikhah N. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility. *Int J Fertil Steril.* 2018;12(1):37–42. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5118.
- Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клинико-морфологическая диагностика: Автореф. дис. докт. мед. наук. *СПб.*, 2018. 39 с.
- Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю. и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушениями менструальной функции. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2018;(2):63–7.
- Karizbodagh M.P., Rashidi B., Sahebkar A. et al. Implantation window and angiogenesis. *J Cell Biochem.* 2017;118(12):4141–51. DOI: 10.1002/jcb.26088.
- Recurrent pregnancy loss. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. *European Society of Human Reproduction and Embryology*, 2017. 153 p. Available at: [https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/frauenklinik/Gyn\\_Endokrinologie/images/PDF/ESHRE\\_RPL\\_Guideline\\_28112017\\_FINAL.pdf](https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/frauenklinik/Gyn_Endokrinologie/images/PDF/ESHRE_RPL_Guideline_28112017_FINAL.pdf)
- Sharapova E.I., Mashina M.A., Kuzmin V.N. Possible ways for optimizing specialized medical aid in infertile married couples. [Vozmozhnye puti optimizatsii specializirovannoj pomoshchi besplodnoj pare]. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik.* 2014;(4):25–8. (In Russ.).
- Katzorke N., Vilella F., Ruiz M. et al. Diagnosis of endometrial-factor infertility: current approaches and new avenues for research. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(6):699–703.
- Dorostghoal M., Ghaffari H.O., Moramezi F, Keikhah N. Overexpression of endometrial estrogen receptor-alpha in the window of implantation in women with unexplained infertility. *Int J Fertil Steril.* 2018;12(1):37–42. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5118.
- Tolibova G.Kh. Endometrial dysfunction in women with infertility: pathogenetic determinants and clinical and morphological diagnosis. [Endometrial'naya disfunkciya u zhenshchin s besplodiem: patogeneticheskie determinanty i kliniko-morfologicheskaya diagnostika]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. *Saint Petersburg.* 2018. 39 s. (In Russ.).
- Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Ponomarenko K.Yu. et al. Features of hormone-receptor interaction in the endometrium during the ovulatory menstrual cycle in women with reproductive failure. [Osobennosti gormon-receptornogo vzaimodejstviya v endometrii pri ovulyatornom menstrual'nom cikle u zhenshchin s narusheniyami menstrual'noj funkcii]. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii.* 2018;(2):63–7. (In Russ.).
- Shurshalina A.V., Demura T.A. Morphofunctional rearrangements of the endometrium during the implantation window. [Morfofunkcional'nye perestrojki endometriya v «okno implantacii»]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;7(2):9–13. (In Russ.).
- Huang C., Sun H., Wang Z. et al. Increased Kruppel-like factor 12 impairs embryo attachment via downregulation of leukemia inhibitory factor in women with recurrent implantation failure. *Cell Death Discov.* 2018;6:4–23. DOI: 10.1038/s41420-018-0088-8.
- Krylova Yu.S., Kvetnoy I.M., Aylamazyan E.K. Receptivity of the endometrium: molecular mechanisms of regulation of implantation. [Receptivnost' endometriya: molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii implantacii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2013;62(2):63–74. (In Russ.).
- Qian Z.D., Weng Y., Wang C.F., Huang L.L. Research on the expression of integrin  $\beta 3$  and leukemia inhibitory factor in the decidua of women with cesarean scar pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):84. DOI: 10.1186/s12884-017-1270-3.
- Franasiak J.M., Holoch K.J., Yuan L. et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus  $\alpha\beta 3$  testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(6):1724–31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.
- Wu F., Chen X., Liu Y. et al. Decreased MUC1 in endometrium is an independent receptivity marker in recurrent implantation failure during implantation window. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):60. DOI: 10.1186/s12958-018-0379-1.
- Wetendorf M., Wu S.P., Wang X. et al. Decreased epithelial progesterone receptor A at the window of receptivity is required for preparation of the endometrium for embryo attachment. *Biol Reprod.* 2017;96(2):313–26. DOI: 10.1095/biolreprod.116.144410.

**Сведения об авторах:**

**Аганезов Сергей Станиславович** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3523-9922>.

**Эллиниди Вера Николаевна** – к.м.н., доцент, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. патологоанатомическим отделением ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7091-3142>.

**Мороцкая Анастасия Владиславовна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6783-1923>.

**Артемьева Анна Сергеевна** – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.

**Нюганен Анна Олеговна** – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>.

**Аганезова Наталья Владимировна** – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1570>.

**About the authors:**

**Sergey S. Aganezov** – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, NWSMU n.a. I.I. Mechnikov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3523-9922>.

**Vera N. Ellinidi** – PhD, Associate Professor, Honored Doctor of RF, Head of Department of Pathology, All-Russian CERM n.a. A.M. Nikiforov, EMERCOM of Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7091-3142>.

**Anastasia V. Morotskaya** – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, NWSMU n.a. I.I. Mechnikov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6783-1923>.

**Anna S. Artemyeva** – PhD, Head of Department of Pathology, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, NICC of Oncology n.a. N.N. Petrov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>.

**Anna O. Nyuganen** – Pathologist, Department of Pathology, NICC of Oncology n.a. N.N. Petrov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>.

**Natalia V. Aganezova** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, NWSMU n.a. I.I. Mechnikov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1570>.



# Сравнительная оценка частоты развития осложнений после лапароскопических и гистероскопических операций при миомах матки

Н.К. Ализаде<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени Азиза Алиева; AZ 1012, Азербайджан, Баку, проспект Тбилиси, д. 316;

<sup>2</sup> Клиника «Оксиген»; AZ 1000, Азербайджан, Баку, ул. Тебризская, д. 95

Для контактов: Нияр Кямран Ализаде, e-mail: mirmmms@mail.ru

## Резюме

**Цель исследования:** оценить частоту развития осложнений после лапароскопических и гистероскопических операций при миомах матки.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты 378 лапароскопических и 292 гистероскопических операций по поводу миомы матки. У всех пациенток изучали наличие в анамнезе перенесенных гинекологических и сопутствующих хронических экстрагенитальных заболеваний, хирургических вмешательств, состояние менструальной, половой и репродуктивной функций. Всем пациенткам были проведены клинический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография и флюорография органов грудной клетки, определение группы крови и резус-фактора, гемостазиограмма, анализ крови на RV, ВИЧ и онкомаркеры, а также выполнено трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование с помощью приборов SSD-1200 и SSD-2000 (Aloka Ltd, Япония). Проводили сравнительную характеристику пациенток, оперированных лапароскопическим и гистероскопическим доступом, в зависимости от возраста, от показаний к операции, по количеству миоматозных узлов, их расположению и локализации, по размеру матки, по распространенности экстрагенитальных и генитальных патологий, а также по видам операций. Осуществляли расчет частоты развития осложнений после операций (в %), средние арифметические величины (M), стандартную ошибку средней (m).

**Результаты.** Общая частота послеоперационных тяжелых осложнений после лапароскопических ( $2,7 \pm 0,8$  %) и гистероскопических ( $2,1 \pm 0,8$  %) операций при миомах матки не различалась ( $p > 0,05$ ). Частота осложнений была существенно выше в группе женщин, оперированных лапароскопическим доступом, при симультанных операциях ( $12,3 \pm 4,0$  % против  $0,6 \pm 0,4$  % при несимультанных операциях), при количестве миоматозных узлов  $\geq 4$  ( $3,9 \pm 1,4$  % против  $1,1 \pm 0,8$  % при количестве узлов  $< 4$ ), на фоне анемии ( $8,2 \pm 2,9$  % против  $1,0 \pm 0,58$  % при нормальном содержании гемоглобина) и нарушении менструации ( $4,9 \pm 1,8$  % против  $1,3 \pm 0,7$  % при нормальной менструации). Группы женщин, оперированных лапароскопическим и гистероскопическим доступом, отличались друг от друга по характеристикам миоматозных узлов: в группе женщин, оперированных лапароскопическим доступом, было больше среднее количество узлов (соответственно  $2,9 \pm 0,05$  и  $2,3 \pm 0,04$ ;  $p < 0,01$ ), а также доля пациенток с 4 и более узлами (соответственно  $53,7 \pm 2,6$  % и  $30,1 \pm 2,7$  %;  $p < 0,001$ ). Сравнимые группы также различались по расположению и локализации миоматозных узлов.

**Заключение.** Риск послеоперационных осложнений при лапароскопическом доступе сравнительно высок при симультанных операциях, при количестве миоматозных узлов  $\geq 4$ , при наличии анемии и нарушении менструации.

**Ключевые слова:** миома матки, лапароскопическая операция, гистероскопическая операция, сравнительная оценка

Статья поступила: 21.02.2019; в доработанном виде: 14.05.2019; принята к печати: 17.06.2019.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

**Для цитирования:** Ализаде Н.К. Сравнительная оценка результатов лапароскопических и гистероскопических операций при миомах матки. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):95–102. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.095-102.

## Incidence of complications after laparoscopic and hysteroscopic surgeries for uterine myomas

Nigyar K. Alizade<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after Aziz Aliev;  
316 Tbilisi Avenue, Baku, Azerbaijan, AZ 1012;

<sup>2</sup> Oksigen Clinic; 95 Tebrizskaya St., Baku, Azerbaijan, AZ 1000

**Corresponding author:** Nigyar K. Alizade, e-mail: mirmmms@mail.ru

### Abstract

**Aim:** to assess the incidence of complications after laparoscopic and hysteroscopic myomectomy.

**Materials and methods.** The results of 378 laparoscopic and 292 hysteroscopic surgeries for uterine fibroids (myomas) have been retrospectively analyzed. All patients were examined for their history of gynecological and concomitant non-gynecological diseases, past surgeries, and the menstrual, sexual and reproductive functions. The patients underwent clinical blood analysis, urinalysis, electrocardiography and chest X-ray test, blood group and rhesus factor determination, hemostasis assay, blood analysis for RV, HIV and tumor markers, as well as transabdominal and transvaginal ultrasound using SSD-1200 and SSD-2000 devices (Aloka Ltd, Japan). We characterized the patients by the type of surgical intervention (laparoscopic or hysteroscopic), and also by age, indications for surgery, the number of fibroids and their locations, size of the uterus, presence of extragenital and genital disorders, and also by the surgery techniques. The post-surgery complication incidence rate was calculated and expressed as percentage (%), arithmetic mean (M), and standard error of the mean (m).

**Results.** The overall incidence of severe postoperative complications did not differ between laparoscopic ( $2.7 \pm 0.8$  %) and hysteroscopic ( $2.1 \pm 0.8$  %) operations for uterine myomas ( $p > 0.05$ ). The incidence of complications was significantly higher in women operated by laparoscopy if they underwent simultaneous operations ( $12.3 \pm 4.0$  % vs.  $0.6 \pm 0.4$  % for non-simultaneous operations), if the number of fibroids was  $\geq 4$  ( $3.9 \pm 1.4$  % vs.  $1.1 \pm 0.8$  % in those with  $< 4$  fibroids), in the presence of anemia ( $8.2 \pm 2.9$  % vs.  $1.0 \pm 0.6$  % in cases with no anemia), and in patients with menstruation disorders ( $4.9 \pm 1.8$  % vs.  $1.3 \pm 0.7$  % with normal menstruation). The operated patients significantly differed by the number of uterine fibroids: the average number of fibroids was larger in those operated laparoscopically ( $2.9 \pm 0.05$  vs.  $2.3 \pm 0.04$ ;  $p < 0.01$ ); the proportion of patients with 4 or more fibroids was also significantly higher in those patients ( $53.7 \pm 2.6$  % vs.  $30.1 \pm 2.7$  %;  $p < 0.001$ ). The compared groups also differed in the location of their myomas.

**Conclusion.** The risk of postoperative complications after laparoscopic surgery is relatively high if simultaneous operations take place, if the number of fibroids is  $\geq 4$ , and in the presence of anemia or menstruation disorder.

**Key words:** uterine fibroid, myoma, laparoscopic surgery, hysteroscopic surgery, comparative assessment

**Received:** 21.02.2019; **in the revised form:** 14.05.2019; **accepted:** 17.06.2019.

### Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

**For citation:** Alizade N.K. Incidence of complications after laparoscopic and hysteroscopic surgeries for uterine myomas. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):95–102. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.095-102.

### Введение / Introduction

Операции при миомах матки широко применяются во всех странах мира из-за высокого уровня распространенности этой патологии [1–7]. Эти операции успешно выполняются лапаротомическим, лапароскопическим, гистероскопическим и смешанным доступами. Выбор хирургического метода лечения больших миомой матки требует дифференцированного подхода, который должен обеспечить оптимальные результаты. Частота развития тяжелых осложнений (повреждение сосудов кишечника, гематомы и проч.) непосредственно после лапароскопических операций

колеблется в широком интервале (0,46–7,5 %), что зависит как от опыта и квалификации хирурга, так и от клинической ситуации [8–10]. Влияние клинической ситуации на результаты хирургического лечения миомы матки адекватно можно оценивать путем сравнения результатов лечения по материалам одной крупной клиники, где нивелируется роль варибельности опыта и квалификации врачей, что и побудило нас провести данное исследование.

**Цель исследования:** оценить частоту развития осложнений после лапароскопических и гистероскопических операций при миомах матки.

## Материалы и методы / Materials and methods

В работе использованы материалы частной гинекологической клиники (Баку) за 2000–2017 гг., где выполнено более 3000 различных эндоскопических операций. Из этого материала ретроспективно сплошным охватом проанализированы результаты 378 лапароскопических и 292 гистероскопических операций по поводу миомы матки. До операции все пациентки были комплексно обследованы с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Изучали наличие в анамнезе перенесенных гинекологических и сопутствующих хронических экстрагенитальных заболеваний, хирургических вмешательств, состояние менструальной, половой и репродуктивной функций. Всем пациенткам были проведены клинический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография и флюорография органов грудной клетки, определение группы крови и резус-фактора, гемостазиограмма, анализ крови на RV, ВИЧ и онкомаркеры.

Всем пациенткам было выполнено трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование с помощью приборов SSD-1200 и SSD-2000 (Aloka Ltd, Япония): при трансабдоминальном исследовании использовали конвексный датчик с частотой 3,5 МГц, при трансвагинальном исследовании – с частотой 5 МГц. При необходимости (по клиническим показаниям) проводили магнитно-резонансную томографию на МР-томографе Flexart (Toshiba Corp., Япония). У всех обследованных проведено измерение размеров матки и миоматозных узлов в 3 ортогональных плоскостях.

Миомэктомию осуществляли посредством аппарата Autocon 400 (Karl Storz, Германия). Морцелляцию выполняли с помощью аппарата Штейнера (Karl Storz, Германия).

Непосредственные результаты операций при миомах матки оценивали по так называемым серьезным осложнениям (ранение сосудов, повреждение кишечника, органов мочевого выделения, ранние кровотечения, инфекции, гематома и проч.). Определяли частоту осложнений в группах, оперированных лапароскопическим и гистероскопическим доступом, и в

подгруппах, сформированных по клиническим характеристикам пациенток (возраст, состояние здоровья), видам операций и прочим признакам.

Проводили сравнительную характеристику пациенток, оперированных лапароскопическим и гистероскопическим доступом, в зависимости от возраста (< 40, 40–49, 50–59, ≥ 60 лет), от показаний к операции (болевой синдром, менометроррагия, нарушение функций соседних органов, большой размер опухоли, рост опухоли, бесплодие), по количеству (1–3, 4 и более) миоматозных узлов, их расположению (субсерозное, интерстициальное, субмукозное, смешанное) и локализации (передняя стенка, задняя стенка, перешеек, дно матки), по размеру матки, по распространенности экстрагенитальных и генитальных патологий, а также по видам операций (экстирпация матки, консервативная миомэктомия и проч.).

Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Осуществляли расчет частоты развития осложнений после операций (в %), средние арифметические величины (M), стандартную ошибку средней (m). Для сравнения показателей использовали критерий Пирсона  $\chi^2$  [11]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты / Results

Возрастной состав пациенток приведен в **таблице 1**. В обеих группах преобладали женщины в возрасте 40 лет ( $39,7 \pm 2,5$  % и  $40,4 \pm 2,9$  %;  $p > 0,05$ ). Доля остальных возрастных подгрупп среди женщин, оперированных лапароскопическим и гистероскопическим доступом, также была сходной.

Показаниями к операции часто являются несколько признаков (**табл. 2**), среди которых преобладают болевой синдром и менометроррагия. Сочетанность признаков – показаний к операции была более выражена в группе женщин, оперированных лапароскопически (162 признака на 100 пациенток), чем в группе женщин, оперированных гистероскопическим доступом (107 признаков на 100 пациенток).

Количественная и качественная характеристика миоматозных узлов по данным ультразвукового исследования приведена в **таблице 3**. Сравнимые группы отличались друг от друга по характеристикам

**Таблица 1.** Возрастной состав пациенток с миомой матки, оперированных разным доступом.

**Table 1.** Age groups of patients operated for uterine myomas with different access.

Возраст, лет Age, years	Лапароскопические операции Laparoscopy		Гистероскопические операции Hysteroscopy	
	n	% (M ± m)	n	% (M ± m)
< 40	150	39,0 ± 2,5	118	40,4 ± 2,9
40–49	122	32,3 ± 2,4	112	38,4 ± 2,8
50–59	80	21,2 ± 2,1	54	18,5 ± 2,3
≥ 60	26	6,8 ± 1,3	8	2,7 ± 0,9
Всего	378	100	292	100

**Таблица 2.** Частота показаний к операции (на 100 оперированных) у пациенток с миомой матки, оперированных разным доступом.**Table 2.** Indications for surgery (per 100 operated) with different access in patients with uterine myomas.

Показания Indications	Лапароскопические операции Laparoscopy		Гистероскопические операции Hysteroscopy	
	п	% (M ± m)	п	% (M ± m)
Болевой синдром Pain syndrome	186	49,2 ± 2,6	72	24,7 ± 2,5
Менометроррагия Menometrorrhagia	154	40,7 ± 2,5	84	28,8 ± 2,6
Нарушение функции соседних органов Dysfunction of the adjacent organs	68	18,0 ± 2,0	54	18,5 ± 2,3
Большие размеры опухоли Large tumor	101	26,7 ± 2,3	32	10,9 ± 1,8
Рост опухоли Tumor growth	72	19,0 ± 2,0	31	10,6 ± 1,8
Бесплодие Infertility	30	7,9 ± 1,4	40	13,7 ± 2,0

миоматозных узлов: в группе женщин, оперированных лапароскопическим доступом, было больше среднее количество узлов (соответственно  $2,9 \pm 0,05$  и  $2,3 \pm 0,04$ ;  $p < 0,01$ ), а также доля пациенток с 4 и более

узлами (соответственно  $53,7 \pm 2,6$  % и  $30,1 \pm 2,7$  %;  $p < 0,001$ ). Сравнимые группы также различались по расположению и локализации миоматозных узлов (табл. 3). Размеры матки в сравниваемых группах друг

**Таблица 3.** Количество миоматозных узлов, их расположение и размер матки у пациенток с миомой матки, оперированных разным доступом.**Table 3.** The number and location of fibroids, size of the uterus in patients with uterine myomas operated with different access.

Показатели Parameters	Лапароскопические операции Laparoscopy	Гистероскопические операции Hysteroscopy
Общее количество узлов Total number of fibroids	1113	656
Среднее количество узлов Average number of fibroids, M ± m	$2,9 \pm 0,05$ #	$2,3 \pm 0,04$
Количество узлов: The number of fibroids:		
1–3, M ± m	$46,3 \pm 2,6$ % # (n = 175)	$69,9 \pm 2,7$ % (n = 204)
≥ 4, M ± m	$53,7 \pm 2,6$ % # (n = 203)	$30,1 \pm 2,7$ % (n = 88)
Расположение узлов: Location of fibroids:		
субсерозное subserosal, M ± m	$38,4 \pm 1,5$ % # (n = 427)	$19,7 \pm 1,6$ % (n = 129)
интерстициальное interstitial, M ± m	$31,5 \pm 1,4$ % # (n = 350)	$19,1 \pm 1,5$ % (n = 125)
субмукозное submucosal, M ± m	$4,7 \pm 0,6$ % # (n = 52)	$48,6 \pm 2,0$ % (n = 319)
смешанное mixed, M ± m	$25,5 \pm 1,3$ % # (n = 284)	$12,7 \pm 1,3$ % (n = 83)
Локализация узлов: Position of fibroids:		
по передней стенке, anterior wall, M ± m	$34,6 \pm 1,4$ % (n = 385)	$37,5 \pm 1,9$ % (n = 246)
по задней стенке posterior wall, M ± m	$31,3 \pm 1,4$ % # (n = 348)	$48,0 \pm 2,0$ % (n = 315)
в перешейке in isthmus, M ± m	$20,4 \pm 1,2$ % # (n = 227)	$3,7 \pm 0,7$ % (n = 24)
в дне матки in fundus, M ± m	$13,8 \pm 1,0$ % (n = 153)	$10,8 \pm 1,2$ % (n = 71)

**Таблица 3 (продолжение).** Количество миоматозных узлов, их расположение и размер матки у пациенток с миомой матки, оперированных разным доступом.

**Table 3 (continuation).** The number and location of fibroids, size of the uterus in patients with uterine myomas operated with different access.

Показатели Parameters	Лапароскопические операции Laparoscopy	Гистероскопические операции Hysteroscopy
Размер матки, см: Size of the uterus, cm:		
длина length, M ± m	15,3 ± 2,4 #	12,3 ± 1,3
переднезадний размер anterior-posterior size, M ± m	11,5 ± 1,9	10,6 ± 1,1
ширина width, M ± m	13,8 ± 2,0	9,8 ± 1,0
Средний диаметр узлов, см Average fibroid diameter, cm, M ± m	7,5 ± 1,1	6,5 ± 0,9

**Примечание:** #  $p < 0,05$  – различия статистически значимы по сравнению с гистероскопическими операциями.

**Note:** #  $p < 0.05$  – the differences are statistically significant compared with hysteroscopic operations.

от друга существенно не отличались: ее длина составляла  $15,3 \pm 2,4$  см и  $12,5 \pm 1,3$  см, ширина –  $13,8 \pm 2,0$  см и  $9,8 \pm 1,0$  см, переднезадний размер –  $11,5 \pm 1,9$  см и  $10,6 \pm 1,1$  см ( $p > 0,05$ ).

В **таблице 4** представлены частота и структура сопутствующих экстрагенитальных и генитальных

патологий у женщин с миомой матки, оперированных лапароскопическим и гистероскопическим доступом, которые свидетельствуют об отсутствии существенных различий. В обеих группах сравнительно часто встречались анемия ( $22,5 \pm 2,1$  % и  $27,1 \pm 2,6$  %) и нарушение менструации ( $37,6 \pm 2,5$  % и  $44,5 \pm 2,9$  %). Пато-

**Таблица 4.** Сопутствующие патологии у женщин с миомой матки, оперированных разным доступом (M ± m).

**Table 4.** Comorbidities in women with uterine myoma operated with different access (M ± m).

Патология Disease	Лапароскопические операции Laparoscopy	Гистероскопические операции Hysteroscopy
<b>Экстрагенитальные заболевания: Extragenital disorders:</b>		
анемия anemia	$22,5 \pm 2,1$ % (n = 85)	$27,1 \pm 2,6$ % (n = 79)
артериальная гипертензия arterial hypertension	$5,0 \pm 1,1$ % (n = 19)	$5,5 \pm 1,3$ % (n = 16)
сахарный диабет diabetes mellitus	$4,8 \pm 1,1$ % (n = 18)	$5,8 \pm 1,4$ % (n = 17)
болезни желудочно-кишечного тракта gastro-intestinal disorders	$11,6 \pm 1,6$ % (n = 44)	$13,4 \pm 2,0$ % (n = 39)
прочие other	$21,7 \pm 2,1$ % (n = 82)	$24,0 \pm 2,5$ % (n = 70)
<b>Генитальные заболевания: Genital disorders:</b>		
аденомиоз adenomyosis	$9,8 \pm 1,5$ % (n = 37)	$10,6 \pm 1,8$ % (n = 31)
нарушение менструации menstrual dysfunction	$37,6 \pm 2,5$ % (n = 142)	$44,5 \pm 2,9$ % (n = 130)
киста яичников ovarian cyst	$18,5 \pm 2,0$ % (n = 70)	$22,3 \pm 2,4$ % (n = 65)
гиперплазия эндометрия endometrial hyperplasia	$9,3 \pm 1,5$ % (n = 35)	$11,3 \pm 1,9$ % (n = 33)
полип цервикального канала cervical polyposis	$5,0 \pm 1,1$ % (n = 19)	$4,8 \pm 1,3$ % (n = 14)
сальпингоофорит salpingo-oophoritis	$4,8 \pm 1,1$ % (n = 18)	$4,8 \pm 1,3$ % (n = 14)
пролапс половых органов genital prolapse	$4,2 \pm 1,0$ % (n = 16)	$5,8 \pm 1,4$ % (n = 17)

логии, которые были показанием для симультанных операций, также наблюдались со сходной частотой: аденомиоз –  $9,8 \pm 1,5$  % и  $10,6 \pm 1,8$  %, киста яичников –  $18,5 \pm 2,0$  % и  $22,3 \pm 2,4$  %, полипы цервикального канала –  $5,0 \pm 1,1$  % и  $4,8 \pm 1,3$  %.

При лапароскопическом и гистероскопическом доступах доля симультанных операций составляла соответственно  $17,2 \pm 1,9$  % и  $10,9 \pm 1,8$  % ( $p < 0,05$ ). При лапароскопическом доступе в основном была выполнена консервативная миомэктомия ( $68,8 \pm 2,4$  %), а при гистероскопическом доступе – суправагинальная резекция матки ( $57,2 \pm 2,9$  %). Доля случаев экстирпа-

ции матки в этих группах составляла соответственно  $13,2 \pm 1,7$  % и  $5,5 \pm 1,3$  % ( $p < 0,05$ ).

В нашем исследовании наблюдали 16 тяжелых послеоперационных осложнений: ранение сосудов передней брюшной стенки – 3, повреждение кишечника – 2, повреждение органов мочевыделительной системы – 2, ранние кровотечения – 1, инфекции – 3, гематома – 2, поздние послеоперационные кровотечения – 2, прочие – 1. Общая частота тяжелых осложнений составила  $2,4 \pm 0,6$  % (95 % доверительный интервал =  $1,2-3,6$  %).

После лапароскопических и гистероскопических операций при миоме матки тяжелые осложнения

**Таблица 5.** Послеоперационные осложнения у женщин с миомой матки, оперированных разным доступом, в зависимости от характеристики пациенток.

**Table 5.** Postoperative complications in different groups of women operated for uterine myomas with different access.

Характеристики Characteristics	Лапароскопические операции Laparoscopy n/N (M ± m, %)	Гистероскопические операции Hysteroscopy n/N (M ± m, %)	Уровень значимости Significance p
Всего Total	10/378 (2,7 ± 0,8)	6/292 (2,1 ± 0,8)	> 0,05
Возраст (лет): Age (years)			
< 40	2/150 (1,3 ± 0,9)	2/118 (1,7 ± 1,1)	> 0,05
40–49	3/122 (2,5 ± 1,4)	2/112 (1,8 ± 1,2)	> 0,05
≥ 50	5/106 (4,7 ± 2,1)	2/62 (3,2 ± 2,2)	> 0,05
Виды операций: Types of surgery:			
экстирпация матки hysterectomy	4/50 (8,0 ± 3,8)	2/16 (12,5 ± 8,2)	> 0,05
консервативная миомэктомия conservative myomectomy	4/260 (1,5 ± 0,75)	2/109 (1,8 ± 1,2)	> 0,05
суправагинальная резекция матки supravaginal hysterectomy	2/69 (2,9 ± 2,0)	2/167 (1,2 ± 0,8)	> 0,05
симультанные simultaneous	8/65 (12,3 ± 4,0)*	7/32 (3,1 ± 3,1)	> 0,05
несимультанные non-simultaneous	2/313 (0,6 ± 0,4)	5/260 (1,9 ± 0,8)	> 0,05
Количество узлов: Number of fibroids:			
1–3	2/175 (1,1 ± 0,8)	3/204 (1,5 ± 0,8)	> 0,05
≥ 4	8/203 (3,9 ± 1,4)*	3/88 (3,4 ± 1,9)	> 0,05
Анемия: Anemia:			
есть Yes	7/85 (8,2 ± 2,9)*	4/79 (5,1 ± 2,5)	> 0,05
нет No	3/293 (1,0 ± 0,58)	2/213 (0,9 ± 0,64)	> 0,05
Нарушение менструации: Menstrual dysfunction:			
есть Yes	7/142 (4,9 ± 1,8)*	5/130 (3,8 ± 1,7)	> 0,05
нет No	3/236 (1,3 ± 0,7)	1/162 (0,6 ± 0,6)	> 0,05

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – различия статистически значимы внутри группы женщин, оперированных лапароскопически; n – число осложнений; N – количество прооперированных женщин.

Note: \*  $p < 0,05$  – the differences are statistically significant within the group of women operated laparoscopically; n is the number of complications; N is the number of operated women.

наблюдали соответственно в  $2,7 \pm 0,8 \%$  и  $2,1 \pm 0,8 \%$  случаях ( $p > 0,05$ ). Уровень послеоперационных осложнений в зависимости от клинической ситуации (характеристики контингента и вида операции) приведен в **таблице 5**. Частота осложнений была существенно выше в группе женщин, оперированных лапароскопическим доступом, при симультанных операциях ( $12,3 \pm 4,0 \%$  против  $0,6 \pm 0,4 \%$  при несимультанных операциях), при количестве миоматозных узлов 4 и более ( $3,9 \pm 1,4 \%$  против  $1,1 \pm 0,8 \%$  при количестве узлов менее 4), на фоне анемии ( $8,2 \pm 2,9 \%$  против  $1,0 \pm 0,58 \%$  при нормальном содержании гемоглобина) и нарушении менструации ( $4,9 \pm 1,8 \%$  против  $1,3 \pm 0,7 \%$  при нормальной менструации).

Лапароскопические и гистероскопические операции, выполненные при сходных клинических ситуациях (одинаковый возрастной интервал, вид операции и клинический фон, одинаковое количество миоматозных узлов), друг от друга существенно не отличались по риску послеоперационных осложнений. Факторами риска послеоперационных осложнений являются симультанные операции, количество миоматозных узлов 4 и более, наличие анемии и нарушение менструации при лапароскопических операциях.

## Обсуждение / Discussion

В литературе приводятся различные данные частоты осложнений после гинекологических операций. M.N. Fuentes и соавт. при лапароскопических гинекологических операциях отмечали серьезные осложнения (major complication) в  $1,93 \%$  случаях и небольшие (minor complication) – в  $4,29 \%$  случаях [8]. C.S. Miranda и соавт. приводят данные о значи-

тельно меньшей частоте осложнений после лапароскопических гинекологических операций –  $0,79 \%$ , из них  $0,46 \%$  – серьезные осложнения [9]. У пациенток с большим размером матки после лапароскопической гистерэктомии Н. Wang и соавт. наблюдали осложнения в  $7,5 \%$  случаях [10].

В нашем наблюдении общая частота послеоперационных тяжелых осложнений ( $2,4 \pm 0,6 \%$ ) находилась в пределах таковой, отмеченной в литературе ( $0,46$ – $7,5 \%$ ), при этом частота тяжелых осложнений после лапароскопических ( $2,7 \pm 0,8 \%$ ) и гистероскопических ( $2,1 \pm 0,8 \%$ ) операциях при миомах матки не различалась ( $p > 0,05$ ). Однако при лапароскопическом доступе в зависимости от вида операций, количества миоматозных узлов, наличия анемии и нарушений менструации изменялась частота послеоперационных осложнений. В тоже время эти факторы при гистероскопических операциях при миомах матки не оказывали существенного влияния на частоту послеоперационных осложнений. В этом аспекте обращает на себя внимание позитивность гистероскопических операций при миомах матки.

## Заключение / Conclusion

Частота тяжелых осложнений после лапароскопических и гистероскопических операций (экстирпация матки, консервативная миомэктомия, суправагинальная резекция матки) друг от друга существенно не отличается ( $2,7 \pm 0,8 \%$  и  $2,1 \pm 0,8 \%$ , соответственно). Частота послеоперационных осложнений при лапароскопическом доступе сравнительно высока при симультанных операциях, при количестве миоматозных узлов 4 и более, при наличии анемии и нарушении менструации.

## Литература:

1. Белякин С.А., Будрин Ю.В., Шевченко Г.С. Гистерорезистоскопия в лечении гинекологических заболеваний. *Военно-медицинский журнал*. 2011;(9):59–61.
2. Бреусенко В.Г., Мишенева О.И., Карагентова И.В. и др. Место биполярной гистерорезекции в лечении больных с субмукозной миомой матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011;(5):18–24.
3. Арестова И.М., Кичичин О.В., Занько Ю.В. Эндоскопическое хирургическое лечение субмукозной миомы матки. *Збірник наукових праць Української військово-медичної академії «Проблеми військової охорони здоров'я»*. Київ, 2012. 375–81.
4. Гуриев Т.Д., Сидорова И.С., Унанян А.Л. Сочетание миомы матки и аденомиоза. *М.: МИА*, 2012. 256 с.
5. Лучков К.В., Коренная В.В., Добычина А.В., Дорофеева К.М. Временная окклюзия внутренних подвздошных артерий при лапароскопической миомэктомии. *Эндоскопическая хирургия*. 2013;(5):16–9.
6. Лучков К.В., Подзолкова Н.М., Коренная В.В. и др. Совершенствование лапароскопической миомэктомии путем временной окклюзии внутренних подвздошных артерий. *Доктор.Ру. Гинекология*. 2013;7(85):24–8.
7. Гасанова М.А., Алиева Х.Г., Алиева Д.Х. и др. Эндоскопические методы диагностики и лечения синдрома тазовых болей. *Проблемы репродукции*. 2014;(6):40–2.
8. Fuentes M.N., Rodríguez-Oliver A.R., Rilo J.C. et al. Complications of laparoscopic gynecologic surgery. *JSLS*. 2014;18(3):e2014.00058.
9. Miranda C.S., Carvajal A.R. Complications of operative gynecological laparoscopy. *JSLS*. 2003;7:53–8.
10. Wang H., Li P., Gao L. et al. Total laparoscopic hysterectomy in patients with large uteri: comparison of uterine removal by transvaginal and uterine morcellation approaches. *Bio Med Res Int*. 2016;2016:8784601.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. *М.: Практика*, 1999. 459 с.

## References:

1. Belyakin S.A., Budrin Yu.V., Shevchenko G.S. Hysteroresistostcopy in the treatment of gynecological diseases. [Gisterorezistostskopiya v lechenii gineko-logicheskikh zabolevaniij]. *Voенno-medicinskij zhurnal*. 2011;(9):59–61. (In Russ.).
2. Breusenko V.G., Misheneva O.I., Karagentsova I.V. et al. Place of bipolar hysteroresection in the treatment of patients with submucous uterine myoma. [Mesto bipolyarnoy gisterorezsekii v lechenii bol'nyh s submukoznoj miomoy matki].

*Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2011;(5):18–24. (In Russ.).

- Arestova I.M., Kichichin, O.V., Zanko, Yu.V. Endoscopic surgical treatment of uterine submucous fibroids. [Endoskopicheskoe hirurgicheskoe lechenie submukoznoj miomy matki]. *Zbirnik naukovykh prac' Ukrains'koi vijs'kovo-medichnoi akademii «Problemi vijs'kovoiohoroni zdorov'ya».* *Kiiv*, 2012. 375–81. (In Ukrain.).
- Guriev T.D., Sidorova I.S., Unanyan A.L. The combination of uterine fibroids and adenomyosis. [Sochetanie miomy matki i adenomioza]. *Moskva: MIA*, 2012. 256 s. (In Russ.).
- Puchkov K.V., Korennaya V.V., Dobychnina A.V., Dorofeeva K.M. Temporary occlusion of the internal iliac arteries during laparoscopic myomectomy. [Vremennaya okklyuziya vnutrennih podvzdoshnykh arterij pri laporoskopicheskoy miomektomii]. *Endoskopicheskaya hirurgiya.* 2013;(5):16–9. (In Russ.).
- Puchkov K.V., Podzolkova N.M., Korennaya V.V. et al. Improvement of laparoscopic myomectomy by temporary occlusion of the internal iliac arteries. [Sovershenstvovanie laparoskopicheskoy miomektomii putem vremennoj okklyuzii vnutrennih podvzdoshnykh arterij]. *Doktor.Ru. Ginekologiya.* 2013;7(85):24–8. (In Russ.).
- Gasanova M.A., Aliyev Kh.G., Aliyev D.Kh. et al. Endoscopic methods of diagnosis and treatment of pelvic pain syndrome. [Endoskopicheskie metody diagnostiki i lecheniya sindroma tazovykh boleij]. *Problemy reprodukcii.* 2014;(6):40–2. (In Russ.).
- Fuentes M.N., Rodríguez-Oliver A.R., Rilo J.C. et al. Complications of laparoscopic gynecologic surgery. *JSLs.* 2014;18(3):e2014.00058.
- Miranda C.S., Carvajal A.R. Complications of operative gynecological laparoscopy. *JSLs.* 2003;7:53–8.
- Wang H., Li P., Gao L. et al. Total laparoscopic hysterectomy in patients with large uteri: comparison of uterine removal by transvaginal and uterine morcellation approaches. *Bio Med Res Int.* 2016;2016:8784601.
- Glantz S. Biomedical statistics. [Mediko-biologicheskaya statistika]. *Moskva: Praktika*, 1999. 459 s. (In Russ.).

#### Сведения об авторе:

**Ализаде Нигяр Кямран кызы** – диссертант кафедры акушерства и гинекологии, АГИУВ им. А. Алиева; врач-гинеколог клиники «Оксиген». E-mail: mirmmms@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6451-5861>.

#### About the author:

**Nigyar K. Alizade** – Dissertator, Department of Obstetrics and Gynecology, ASATID n.a. Aziz Aliyev; Gynecologist of Oksigen Clinic. E-mail: mirmmms@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6451-5861>.



# Возможности витамина D и кальция для снижения риска преэклампсии

Э.Н. Васильева<sup>1</sup>, Л.И. Мальцева<sup>2</sup>, Т.Г. Денисова<sup>1,3</sup>, Л.И. Герасимова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»;  
Россия, 428000 Чебоксары, Московский проспект, д. 15;

<sup>2</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, д. 11;

<sup>3</sup> ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики;  
Россия, 428000 Чебоксары, ул. Михаила Сеспеля, д. 27

**Для контактов:** Тамара Геннадьевна Денисова, e-mail: [tomadenisova@rambler.ru](mailto:tomadenisova@rambler.ru)

## Резюме

**Цель исследования:** изучить возможности снижения частоты развития преэклампсии (ПЭ) путем дотации препаратов витамина D и кальция (Ca) с начала II триместра беременности женщинам группы высокого риска развития ПЭ.

**Материалы и методы.** Обследована 101 пациентка из группы высокого риска развития ПЭ и проанализированы течение беременности и родов на фоне дотации препаратов витамина D и Ca. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание 25-гидроксиолекальциферола, витамин D-связывающего белка, эндотелина 1-38, измеряли уровень ионизированного Ca. Исследования проводили на сроке 14–16 нед беременности и повторяли через 1 мес и при родоразрешении. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных на сроке 14–16 нед беременности, которые не принимали витамин D и препараты Ca.

**Результаты.** У беременных группы высокого риска развития ПЭ выявлен тяжелый дефицит витамина D и Ca. На фоне терапии препаратами витамина D и Ca отмечено двукратное снижение случаев ПЭ, трехкратное – синдрома задержки внутриутробного развития плода, уменьшение количества оперативных родоразрешений по экстренным показаниям.

**Заключение.** Назначение препаратов витамина D и Ca со II триместра беременности повышает обеспеченность витамином D, приводит к более благоприятному течению беременности, предотвращает развитие тяжелых форм и раннего начала ПЭ у пациенток группы высокого риска ее развития.

**Ключевые слова:** дефицит витамина D, преэклампсия, дефицит кальция, осложнения течения беременности

Статья поступила: 27.08.2018; в доработанном виде: 27.03.2019; принята к печати: 17.05.2019.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** 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.

## Therapeutic significance of vitamin D and calcium in reducing the risk of preeclampsia

Elvira N. Vasilyeva<sup>1</sup>, Larisa I. Maltseva<sup>2</sup>, Tamara G. Denisova<sup>1,3</sup>, Ludmila I. Gerasimova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Chuvash State University named after I.N. Ulyanov;

15 Moscow Avenue, Cheboksary 428000, Russia;

<sup>2</sup> Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Health Ministry of Russian Federation;

11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

<sup>3</sup> Postgraduate Doctors' Training Institute, Health Ministry of the Chuvash Republic;

27 Mikhail Sespel St., Cheboksary 428000, Russia

**Corresponding author:** Tamara G. Denisova, e-mail: tomadenisova@rambler.ru

### Abstract

**Aim:** to study the possibility of reducing the incidence of preeclampsia (PE) by giving vitamin D and calcium (Ca) to pregnant women with a high PE risk starting from the second trimester of pregnancy.

**Materials and methods.** A total of 101 patients from the PE high risk group were examined on weeks 14–16 of pregnancy followed by treatment with vitamin D and Ca; then, the course of pregnancy and labor was analyzed. Serum 25-hydroxy-cholecalciferol, vitamin D binding protein, endothelin 1-38, and ionized Ca were determined using enzyme immunoassays.

**Results.** In the examined women at high risk of PE, severe serum deficiency of vitamin D and Ca was detected. In patients treated with vitamin D and Ca, a two-fold decrease in the incidence of PE, a three-fold decrease in the incidence of intrauterine growth retardation syndrome, and a decrease in the number of urgent surgery-assisted deliveries were found.

**Conclusion.** Therapy with vitamin D and Ca from the second trimester of pregnancy increases the availability of vitamin D, leads to a more favorable course of pregnancy, and prevents the development of severe forms and early onset of PE in patients at high risk.

**Key words:** vitamin D deficiency, preeclampsia, complications of pregnancy, calcium deficiency

**Received:** 27.08.2018; **in the revised form:** 27.03.2019; **accepted:** 17.05.2019.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors contributed equally to this article.

**For citation:** 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. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):103–110. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110.

### Введение / Introduction

Дефицит витамина D в настоящее время является всемирной проблемой здравоохранения и обуславливает очень большой процент острой и хронической патологии. Он активно влияет на различные метаболические процессы, принимает участие в регуляции роста и функционирования клеток в организме человека [1–4]. Одной из важных проблем в службе охраны материнства и детства является недостаточный уровень витамина D у беременных и их детей, приводящий к неблагоприятным последствиям для здоровья в целом. Вызывает большой интерес роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин. В яични-

ках, матке, плаценте и гипофизе найдены рецепторы к витамину D. Он участвует в процессах ангиогенеза, ингибирования пролиферации клеток, поддерживает генетический гомеостаз и окончательную дифференцировку плодов, оказывает влияние на продукцию макрофагов, работу поджелудочной железы и ренин-ангиотензиновой системы [5–9].

Случаи осложнения течения беременности развитием преэклампсии (ПЭ) за последнее десятилетие в Российской Федерации увеличились с 16,0 до 20,6 %, так как растет количество женщин с тяжелой экстрагенитальной патологией. ПЭ влияет на показатель материнской смертности и обуславливает перинатальную

заболеваемость и смертность, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в этой области [10].

О роли витамина D в развитии ПЭ известно с конца XX века. Недостаток витамина D в начале беременности в последующем влияет на развитие ПЭ [11]. Снижение уровня витамина D < 30 нг/мл в период гестации обуславливает четырехкратное увеличение случаев ПЭ тяжелой степени, а дефицит витамина D (< 20 нг/мл) пятикратно увеличивает риск развития ПЭ и рождения детей с малой массой тела [12, 13]. Однако остаются спорными вопросы дозировки витамина, сроков и длительности назначения.

**Цель исследования:** изучить возможность снижения частоты развития ПЭ путем дотации препаратов витамина D и кальция (Ca) с начала II триместра беременности пациенткам с высоким риском развития ПЭ.

## Материалы и методы / Materials and methods

В исследование вошла 101 пациентка из группы высокого риска развития ПЭ на сроке 14–16 нед беременности с выявленным дефицитом 25-гидроксиколекальциферола и Ca. Всем беременным было проведено общеклиническое обследование, изучено содержание в крови 25-гидроксиколекальциферола, витамин D-связывающего белка, эндотелина 1-38 иммуноферментным методом (наборы фирмы BIOMEDICA GRUPPE, Германия). Измеряли концентрацию ионизированного Ca в сыворотке крови (автоматический анализатор ABL-80, Radiometer, Дания). Исследования повторяли через 1 мес и при родоразрешении. Уровень витамина D оценивали согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015): норма – 30–100 нг/мл, недостаточность – 20–30 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл [14].

Пациенткам с дефицитом 25-гидроксиколекальциферола и Ca назначали колекальциферол (витамин D<sub>3</sub>) в дозировке 2000 МЕ и фиксированную комбинацию кальция карбонат + кальция лактоглоконат в дозировке 1500 мг. Данные дозы витамина D<sub>3</sub> были назначены согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015) при дефиците витамина D у беременных до достижения референсных значений [14], но вне установленных в инструкции утвержденных регулируемыми органами показаний (off label): согласно инструкции по медицинскому применению, профилактическая доза для беременных составляет 500 МЕ на время всего периода беременности, либо прием 1000 МЕ в сутки, начиная с 28-й недели беременности; в терапевтических дозировках применяется при рахите, рахитоподобных состояниях, комплексном лечении постменопаузального остеопороза. Также содержится предупреждение: «В период беременности не следует применять витамин D<sub>3</sub> в высоких дозах из-за возможности проявления тератогенного действия в случае передозировки». Поэтому назначение в дозировке 2000 МЕ требует письменно

оформленного решения Консилиума о назначении пациенту лекарственного препарата по показаниям, не утвержденным в инструкции по применению.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Из 101 пациентки 66 женщин (группа I) принимали рекомендуемые препараты 25-гидроксиколекальциферола и Ca; 35 пациенток не принимали препараты по различным причинам (группа II).

Контрольную группу составили 30 здоровых беременных на сроке 14–16 нед беременности, которые не принимали витамин D и препараты Ca.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Были рассчитаны средняя арифметическая и стандартная ошибка ( $M \pm m$ ). Количественные показатели были оценены согласно критерию Стьюдента ( $t$ ), качественные показатели – согласно критерию Манна-Уитни ( $U$ ). По критерию хи-квадрат ( $\chi^2$ ) оценивали относительные величины; если одно из значений было < 5, применяли точный метод Фишера ( $F$ ). Статистически значимой считали вероятность ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты / Results

В группу высокого риска развития ПЭ вошли 30 беременных с гипертонической болезнью, 31 – с болезнями мочеполовой системы, 26 – с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ > 34 кг/м<sup>2</sup>), 10 – с дефицитом массы тела (ИМТ < 20 кг/м<sup>2</sup>), 4 – с антифосфолипидным синдромом (АФС).

В среднем в группе высокого риска развития ПЭ на сроке 14–16 нед беременности значения витамина D в крови составили  $12,76 \pm 1,10$  нг/мл (в контрольной группе –  $31,35 \pm 1,20$  нг/мл). Детальный анализ позволил выявить наиболее уязвимые группы. При гипертонической болезни содержание витамина D составляло  $12,4 \pm 1,2$  нг/мл; у беременных с болезнями мочеполовой системы –  $10,7 \pm 1,3$  нг/мл; у беременных с дефицитом массы тела –  $13,3 \pm 1,4$  нг/мл; у беременных с избыточной массой тела –  $8,4 \pm 1,1$  нг/мл; у беременных с АФС –  $7,9 \pm 1,2$  нг/мл. Беременные с ожирением и АФС относились к категории больных с наиболее тяжелым дефицитом витамина D. У этих же пациенток отмечено низкое содержание ионизированного Ca в крови –  $1,03 \pm 0,01$  ммоль/л при ожирении и  $0,98 \pm 0,01$  ммоль/л при АФС ( $1,20 \pm 0,03$  ммоль/л в контрольной группе). У пациенток с гипертонической болезнью уровень Ca не превышал  $1,08 \pm 0,02$  ммоль/л, при заболеваниях почек он составил  $1,10 \pm 0,01$  ммоль/л. При снижении содержания витамина D и Ca в крови отмечено достоверное повышение в сыворотке крови уровня витамин D-связывающего белка. В среднем значения витамин D-связывающего белка у беременных группы высокого риска развития ПЭ были выше в 1,07 раза по сравнению с контрольной группой ( $431,4 \pm 1,4$  мкг/мл и  $401,0 \pm 1,2$  мкг/мл, соответственно).

С учетом значимой роли эндотелина в развитии ПЭ было изучено его содержание в сыворотке крови, так

как эндотелин воздействует на стенки сосудов, вызывая спазм, запускает превращение ангиотензина-I в ангиотензин-II и выброс определенных простагландинов. Выявлено, что у беременных группы высокого риска развития ПЭ количество эндотелина в сыворотке крови в начале II триместра сопоставимо с его уровнем у здоровых беременных ( $0,02 \pm 0,001$  пмоль/л и  $0,05 \pm 0,001$  пмоль/л, соответственно).

Полученные данные определили подходы к коррекции: 101 беременной группы высокого риска развития ПЭ были рекомендованы препараты витамина D (2000 МЕ) и Ca (1500 мг). Из них только 66 пациенток выполняли рекомендации. Эти дозы были подобраны эмпирически с учетом динамики роста содержания витамина D и Ca через 1 мес приема. Именно эти дозы позволили достичь повышения значений витамина D до  $22,3 \pm 1,7$  нг/мл в этот срок и достичь нижней границы нормальной обеспеченности к 37-й неделе беременности.

Течение беременности у женщин, принимавших и не принимавших витамин D и препарат Ca, достоверно различалось. Тяжелые осложнения среди женщин, принимавших витамин D и препарат Ca (группа I), встречались значительно реже: умеренная ПЭ развилась лишь у 4 (6,1 %) пациенток в конце III триместра, тяжелой ПЭ не было ни в одном случае. Среди беременных, не принимавших витамин D и препарат Ca (группа II), ПЭ тяжелой степени наблюдали у 2 (5,7 %), умеренную ПЭ – у 3 (8,6 %) женщин. Такие осложне-

ния, как многоводие и маловодие, были отмечены в 9,1 % в группе I и в 14,3 % – в группе II. Преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП) диагностировали в группе I в 3,0 % случаев и в группе II – в 8,6 % случаев, синдром задержки роста плода наблюдали в 6,1 и 20,0 % случаев, соответственно (табл. 1). Как можно видеть, в группе пациенток, не принимавших витамин D и препарат Ca (группа II), значительно чаще имели место также угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, изменения объема плаценты.

При поступлении на родоразрешение повторно были определены содержание витамина D, витамин D-связывающего белка, эндотелина и ионизированного Ca. Уровень витамина D у пациенток, получавших витамин D и Ca (группа I), достиг значений  $31,2 \pm 1,5$  нг/мл, содержание ионизированного Ca составило  $1,26 \pm 0,01$  ммоль/л. У пациенток, не принимавших витамин D и Ca (группа II), содержание витамина D осталось на недостаточном уровне (табл. 2).

Осложнения в виде развившейся ПЭ у женщин, принимавших витамин D и Ca (группа I), проходили при низких концентрациях витамина D ( $18,52 \pm 1,70$  нг/мл). Уровень эндотелина на фоне приема препаратов (витамина D и Ca) оставался в нормальных пределах, его значения возрастали в случаях реализованной ПЭ.

Роды у всех обследованных произошли на сроках 37–41 нед. Анализ течения и исходов родов показал,

**Таблица 1.** Частота и характер осложнений беременности у женщин группы высокого риска развития преэклампсии, получавших и не получавших препараты витамина D и Ca во время беременности.

**Table 1.** The incidence and type of pregnancy complications in women at high risk of preeclampsia who received and did not receive vitamin D and Ca therapy during pregnancy.

Характер осложнений беременности Type of pregnancy complications	Группа I Group I (n = 66) n (%)	Группа II Group II (n = 35) n (%)	Уровень p (точный критерий Фишера) p value (Fisher's exact test)
Угроза прерывания беременности Threatened abortion	5 (7,5)	6 (17,1)	$p_{I-II} < 0,05$
Плацентарная недостаточность Placental failure	5 (7,5)	8 (22,0)	$p_{I-II} < 0,05$
Преэклампсия: Preeclampsia:	4 (6,1)	5 (14,3)	$p_{I-II} < 0,05$
– умеренная – moderate	4 (6,1)	3 (8,6)	$p_{I-II} < 0,05$
– тяжелая – severe	0	2 (5,7)	$p_{I-II} < 0,05$
Многоводие, маловодие Polyhydramnios, oligohydramnios	6 (9,1)	5 (14,3)	$p_{I-II} < 0,05$
Гипо- и гиперплазия плаценты Placental hypo- and hyperplasia	8 (12,1)	6 (17,1)	$p_{I-II} < 0,05$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Premature detachment of a normally positioned placenta	2 (3,0)	3 (8,6)	$p_{I-II} < 0,05$
Синдром задержки роста плода Fetal growth retardation syndrome	4 (6,1)	7 (20,0)	$p_{I-II} < 0,05$

**Таблица 2.** Содержание витамина D, витамин D-связывающего белка, эндотелина 1-38 и ионизированного Ca у беременных группы высокого риска развития преэклампсии (ПЭ) в разные сроки беременности (M ± m).

Table 2. Levels of vitamin D, vitamin D-binding protein, endothelin 1-38 and ionized Ca in pregnant women at high risk of preeclampsia (PE) in different periods of pregnancy (M ± m).

Показатели Parameters	Здоровые беременные на сроке 14-16 нед Women with physiological course of pregnancy at 14-16 weeks (n = 30)	Все пациентки на сроке 14-16 нед All women at 14-16 weeks of pregnancy (n = 101)	Группа I на сроке 37-41 нед Group I 37-41 weeks of pregnancy (n = 66)		Группа II на сроке 20-22 нед Group II 20-22 weeks of pregnancy (n = 35)		Группа II на сроке 37-41 нед Group II 37-41 weeks of pregnancy (n = 35)			Значимость различий Significance of the differences
			Без ПЭ No PE (n = 62)	ПЭ умеренная Moderate PE (n = 4)	Без ПЭ No PE (n = 35)	ПЭ умеренная Moderate PE (n = 3)	Без ПЭ No PE (n = 30)	ПЭ умеренная Moderate PE (n = 3)	ПЭ тяжелая Severe PE (n = 2)	
Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	31,35 ± 1,20	12,76 ± 1,10	31,2 ± 1,5	18,52 ± 1,70	12,52 ± 1,30	12,32 ± 1,20	11,2 ± 1,10	10,1 ± 1,1	$p\chi^2 = 0,024$	
Витамин D-связывающий белок, мкг/мл Vitamin D-binding protein, mcg/ml	401,0 ± 1,2	431,4 ± 1,4	436,3 ± 1,5	452,2 ± 1,3	435,1 ± 1,2	455,3 ± 1,4	469,1 ± 1,2	468,0 ± 1,5	$p\chi^2 = 0,031$	
Эндотелин 1-38, пмоль/л Endothelin 1-38, pmol/l	0,050 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,06 ± 0,001	0,12 ± 0,10	0,02 ± 0,002	0,07 ± 0,001	0,19 ± 0,002	0,27 ± 0,001	$p\chi^2 = 0,012$	
Ионизированный Ca, ммоль/л Ionized Ca, mmol/l	1,20 ± 0,03	1,01 ± 0,001	1,26 ± 0,01	0,96 ± 0,03	1,01 ± 0,001	0,98 ± 0,01	0,94 ± 0,03	0,72 ± 0,01	$p\chi^2 = 0,002$	

что у пациенток группы высокого риска развития ПЭ, получавших витамин D и препарат Ca с начала II триместра гестации (группа I), в 90,0 % случаев наблюдались физиологические роды, в 9,1 % зарегистрирована слабость родовой деятельности, в 3,0 % случаев у родильниц была диагностирована острая гипоксия плода, в 3,0 % – ПОНРП.

Кесарево сечение в плановом порядке было произведено 6 (9,1 %) пациенткам. В экстренном порядке прооперировано 3 (4,5 %) пациентки по следующим показаниям: ПОНРП – в 1 (1,5 %) случае; в 1 (1,5 %) случае – слабость родовых сил, не поддающаяся медикаментозной терапии; острая гипоксия плода – в 2 (3,0 %) случаях (табл. 3).

Среди женщин группы высокого риска развития ПЭ, не получавших витамин D и Ca (группа II), роды осложнились слабостью сократительной деятельности матки у 5 (14,3 %) пациенток, острая гипоксия плода наблюдалась у 2 (5,7 %), ПОНРП – у 2 (5,7 %) пациенток. Оперативно были родоразрешены 7 (20,0 %) родильниц, что в 2,9 раза больше, чем в группе I. Показаниями к операции кесарева сечения были тяжелая ПЭ – у 2 (5,7 %), умеренная ПЭ – у 1 (2,8 %), ПОНРП – у 2 (5,7 %), острая гипоксия плода – у 2 (5,7 %) женщин ( $p < 0,05$  по сравнению с группой I).

Обнаруженные различия течения беременности и родов отразились на течении послеродового и послеродового периодов. У пациенток группы высокого риска развития ПЭ, не получавших витамин D и препарат Ca (группа II), чаще наблюдали осложнения в третьем периоде родов и в послеродовом периоде. Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде зафиксировано у 4 (11,4 %) женщин группы II против 3 (4,5 %) женщин в группе I ( $p < 0,05$ ).

По результатам нашего исследования, беременные группы высокого риска развития ПЭ, получавшие витамин D и Ca с начала II триместра (группа I), имели более низкие шансы развития ПЭ (OR = 0,81; 95 % ДИ = 0,75–0,87;  $p < 0,01$ ). Выявлена достоверная ассоциация между уровнем витамина D в крови ( $31,2 \pm 1,5$  нг/мл) и снижением риска ПЭ (OR = 0,52; 95 % ДИ = 0,30–0,89;  $p < 0,01$ ).

## Обсуждение / Discussion

Этиология ПЭ до настоящего времени окончательно не выяснена [15]. Фактором развития тяжелого осложнения беременности – ПЭ является неполноценная вторая волна инвазии трофобласта в спиральные артерии матки [16]. Как показали проведенные исследования, значительная роль в развитии ПЭ принадлежит недостаточному уровню витамина D [11, 17, 18].

**Таблица 3.** Течение родов у женщин группы высокого риска развития преэклампсии, получавших и не получавших препараты витамина D и Ca во время беременности.**Table 3.** The course of delivery in women at high risk of preeclampsia who received and did not receive vitamin D and Ca therapy during pregnancy.

Характер осложнений родов Type of delivery complications	Группа I Group I (n = 66) n (%)	Группа II Group II (n = 35) n (%)	Уровень p (точный критерий Фишера) p value (Fisher's exact test)
Оперативные роды: Surgery assisted delivery:	6 (9,1)	7 (20,0)	$p_{I-II} < 0,05$
– плановые – elective	3 (4,5)	3 (8,6)	$p_{I-II} < 0,05$
– экстренные – urgent	3 (4,5)	4 (11,4)	$p_{I-II} < 0,05$
Самопроизвольные роды Spontaneous delivery	60 (90,9)	29 (82,9)	$p_{I-II} < 0,05$
Слабость родовой деятельности Labor weakness	6 (9,1)	5 (14,3)	$p_{I-II} < 0,05$
Преэклампсия: Preeclampsia:	4 (6,1)	5 (14,3)	$p_{I-II} < 0,05$
– умеренная – moderate	4 (6,1)	3 (8,5)	$p_{I-II} < 0,05$
– тяжелая – severe	–	2 (5,7)	$p_{I-II} < 0,05$
Угрожающая асфиксия плода Threatening fetus asphyxia	2 (3)	2 (5,7)	$p_{I-II} < 0,05$
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Premature detachment of a normally positioned placenta	1 (1,5)	2 (5,7)	$p_{I-II} < 0,05$

Эксперты ВОЗ (2012) отмечали, что обеспеченность витамином D организма будущей матери является важным аспектом в профилактике осложнений гестации [19]. В литературе дискутируются сроки назначения витамина D при беременности [20–22].

Согласно полученным нами результатам, применение витамина D с 14–16 нед гестации благотворно сказывается на течении беременности и родов. У пациенток группы высокого риска развития ПЭ выявлено низкое содержание 25-гидроксиколекальциферола и Ca в крови. При назначении витамина D в дозе 2000 МЕ и 1500 мг Ca с 14–16 нед гестации не было отмечено раннего начала ПЭ, а также ее тяжелых форм. Количество осложнений течения беременности и родов снизилось: плацентарной недостаточности – в 3,3 раза, ПОНРП – в 3,8 раза, экстренных кесаревых сечений – в 2,2 раза, кровотечений в третьем периоде родов – в 2,3 раза, острой гипоксии плода – в 1,9 раза.

Прием витамина D в дозе 2000 МЕ позволил достичь нижней границы его нормальной обеспеченности. У 2

пациенток с развившейся умеренной ПЭ уровень витамина D оставался низким ( $18,52 \pm 1,7$  нг/мл), несмотря на прием препаратов витамина D и Ca (группа I).

### Заключение / Conclusion

Таким образом, по результатам нашего исследования обнаружено, что у пациенток, входящих в группу высокого риска развития ПЭ, содержание витамина D и ионизированного Ca в сыворотке крови снижено. При приеме препаратов витамина D и Ca с начала II триместра беременности уровень витамина D возрастал, отмечено достоверное снижение осложнений гестации, не зарегистрировано тяжелых форм и раннего начала ПЭ у пациенток группы высокого риска ее развития. Прием витамина D в дозе 2000 МЕ позволил достичь нижней границы его нормальной обеспеченности. Вероятно, необходимо назначение препаратов витамина D в большей дозе и до планируемой беременности. Однако такое заключение требует дальнейших исследований.

### Литература:

- Alpert P.T., Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nur.* 2007;9(2):117–29. DOI: 10.1177/1099800407308057.
- Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency. *New Engl J Med.* 2007;357(3):266–81. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
- Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1535–41. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
- Lanham-New S.A., Buttriss J.L., Miles L.M. et al. Proceedings of the rank forum on vitamin D. *Br J Nutr.* 2011;105(1):144–56. DOI: 10.1017/S0007114510002576.

- Holmes V.A., Barnes M.S., Alexander H.D. et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *Br J Nutr*. 2009;102(6):876–81. DOI: 10.1017/S0007114509297236.
- Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010;7(1):71–5. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054.
- Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V. et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 2011;186(10):5968–74. DOI: 10.4049/jimmunol.1003332.
- Lewis S., Lucas R.M., Halliday J., Ponsonby A.L. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(8):1092–102. DOI: 10.1002/mnfr.201000044.
- Lucas R.M., Ponsonby A.L., Pasco J.A., Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev*. 2008;66(12):710–20. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00126.x.
- Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование. *Практическая медицина*. 2018;(6):45–51.
- Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517–22. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
- Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(1):79–83.
- Денисова Т.Г., Васильева Э.Н., Шамитова Е.Н., Ассанский В.Г. Обеспеченность витамином D пациенток с преэклампсией. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3). Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17323>.
- Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84.
- Савельева Г.М., Краснопольский В.И., Радзинский В.Е. и др. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(1):5–9.
- Поздняков И.М., Юкляева Н.В., Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Инвазия трофобласта и ее роль в патогенезе гестоза. *Акушерство и гинекология*. 2008;(6):3–6.
- Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*. 2009;20(5):720–6.
- Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4702–15. DOI: 10.1172/JCI89031.
- WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. *Geneva: World Health Organization*, 2012. 32 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935_eng.pdf).
- Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Pediatr Child Health*. 2007;12(7):583–9.
- Bishoff-Ferrari H.A. Vitamin D – role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):17–21.
- Yu C.K., Sykes L., Sethi M. et al. Vitamin D deficiency and supplement during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):685–90. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x.

## References:

- Alpert P.T., Shaikh U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nur*. 2007;9(2):117–29. DOI: 10.1177/1099800407308057.
- Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency. *New Engl J Med*. 2007;357(3):266–81. DOI: 10.1056/NEJMr070553.
- Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1535–41. DOI: 10.2215/CJN.01160308.
- Lanham-New S.A., Buttriss J.L., Miles L.M. et al. Proceedings of the rank forum on vitamin D. *Br J Nutr*. 2011;105(1):144–56. DOI: 10.1017/S0007114510002576.
- Holmes V.A., Barnes M.S., Alexander H.D. et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *Br J Nutr*. 2009;102(6):876–81. DOI: 10.1017/S0007114509297236.
- Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010;7(1):71–5. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.07.054.
- Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V. et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol*. 2011;186(10):5968–74. DOI: 10.4049/jimmunol.1003332.
- Lewis S., Lucas R.M., Halliday J., Ponsonby A.L. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(8):1092–102. DOI: 10.1002/mnfr.201000044.
- Lucas R.M., Ponsonby A.L., Pasco J.A., Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev*. 2008;66(12):710–20. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00126.x.
- Yusupova Z.S., Novikova V.A., Olenov A.S. Current conceptions of preeclampsia – pathogenesis, diagnosis, prediction. [Sovremennye predstavleniya o preeklampsii – patogenez, diagnostika, prognozirovanie]. *Prakticheskaya medicina*. 2018;(6):45–51. (In Russ.).
- Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517–22. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
- Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G. Vitamin D and preeclampsia. [Vitamin D i preeklampsiya]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2016;16(1):79–83. (In Russ.).
- Denisova T. G., Vasilyeva E.N., Shamitova E.N., Assanskiy V.G. Provision of vitamin D in the patients with preeclampsia. [Obespechennost' vitaminom D pacientok s preeklampsiej]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;(3). (In Russ.). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17323>.
- Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. [Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike deficita vitamina D u vzroslyh]. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.).
- Savelieva G.M., Krasnopolskiy V.I., Radzinskiy V.E. et al. What classification of gestosis (preeclampsia) must a physician adhere to in his/her daily work? [Kakoj klassifikacii gestozov (preeklampsii) dolzhen priderzhivat'sya vrach v povsednevnoj rabote?]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2013;62(1):5–9. (In Russ.).
- Pozdnyakov I.M., Yuklyaeva N.V., Gulyaeva L.F., Krasilnikov S.E. Invasion of trophoblast and its role in the pathogenesis of gestosis. [Invaziya trofoblasta i ee rol' v patogeneze gestozov]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008;(6):3–6. (In Russ.).
- Haugen M., Brantsaeter A.L., Trogstad L. et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*. 2009;20(5):720–6.
- Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4702–15. DOI: 10.1172/JCI89031.
- WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. *Geneva: World Health Organization*, 2012. 32 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85313/9789241504935_eng.pdf).
- Canadian Pediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Pediatr Child Health*. 2007;12(7):583–9.
- Bishoff-Ferrari H.A. Vitamin D – role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):17–21.
- Yu C.K., Sykes L., Sethi M. et al. Vitamin D deficiency and supplement during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):685–90. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x.

**Сведения об авторах:**

**Васильева Эльвира Николаевна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова».

**Мальцева Лариса Ивановна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» МЗ РФ.

**Денисова Тамара Геннадьевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»; проректор по научной работе и информатизации ГАУ ДПО «ИУВ» МЗ ЧР. E-mail: [tomadenisova@rambler.ru](mailto:tomadenisova@rambler.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-2632>.

**Герасимова Людмила Ивановна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГАУ ДПО «ИУВ» МЗ ЧР.

**About the authors:**

**Elvira N. Vasilyeva** – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ChSU n.a. after I.N. Ulyanov.

**Larisa I. Maltseva** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, KSMA – Branch Campus of RMACPE HM of RF.

**Tamara G. Denisova** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, ChSU n.a. after I.N. Ulyanov; Vice-Rector for Research and Informatics, PDTI HM of the Chuvash Republic. E-mail: [tomadenisova@rambler.ru](mailto:tomadenisova@rambler.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-2632>.

**Ludmila I. Gerasimova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Public Health and Healthcare, PDTI HM of the Chuvash Republic.



# Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами

А.Н. Киселева<sup>1</sup>, Е.В. Бутина<sup>1</sup>, Н.В. Исаева<sup>1</sup>, Г.А. Зайцева<sup>1</sup>,  
Н.М. Поздеев<sup>1</sup>, В.В. Овчинников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства России»;  
Россия, 610027 Киров, ул. Красноармейская, д. 72;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 610027 Киров, ул. Карла Маркса, д. 112

Для контактов: Анастасия Николаевна Киселева, e-mail: [kiseleva@niigpk.ru](mailto:kiseleva@niigpk.ru)

## Резюме

**Цель исследования:** изучить особенности распределения HLA-антигенов в супружеских парах, имеющих проблемы с наступлением и вынашиванием беременности, с последующей оценкой частоты встречаемости и наличия общих аллелей главного комплекса гистосовместимости у супругов с бесплодием и невынашиванием беременности.

**Материалы и методы.** Выполнено HLA-типирование 198 супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом. Главными условиями отбора супругов для исследования явились неудачные исходы беременностей или их отсутствие. Типирование HLA-антигенов класса I проводили с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста («Гисанс», Россия), класса II – методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени («ДНК-Технология», Россия). На основании данных акушерско-гинекологического анамнеза пациентов распределили на 2 подгруппы: первая – с бесплодием, вторая – с привычным невынашиванием. В группу сравнения включена 101 супружеская пара без отягощенного акушерского анамнеза, без инфекционных, эндокринных и анатомических нарушений с наличием 2 и более детей. Частоту встречаемости антигенов системы HLA классов I и II у женщин и мужчин из исследуемых групп сравнивали с таковой у здоровых лиц, проживающих в той же местности.

**Результаты.** В супружеских парах с привычным невынашиванием достоверно чаще обнаруживался антиген HLA-A11 у мужчин, реже – антиген HLA-B35 у женщин; у женщин в парах с бесплодием чаще выявлялся антиген HLA-A19 в сравнении с парами, имеющими детей. У женщин с бесплодием аллели HLA-DRB1\*08 и HLA-DQA1\*0401 встречались реже, чем у женщин без фертильных расстройств. В супружеских парах с бесплодием и привычным невынашиванием установлено статистически значимое преобладание 3 общих генов системы HLA класса II. Отсутствие в генотипах гомологичных аллелей системы HLA класса II характерно для супругов без фертильных нарушений.

**Заключение.** Типирование по системе HLA позволяет прогнозировать риск развития бесплодия и репродуктивных неудач в супружеской паре.

**Ключевые слова:** бесплодие, невынашивание беременности, HLA-система, антигены, гены, репродуктивные нарушения

Статья поступила: 21.12.2018; в доработанном виде: 10.04.2019; принята к печати: 06.06.2019.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** Киселева А.Н., Бутина Е.В., Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Поздеев Н.М., Овчинников В.В. Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):111–118. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118.

## Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders

Anastasiya N. Kiseleva<sup>1</sup>, Elena V. Butina<sup>1</sup>, Natalia V. Isaeva<sup>1</sup>, Galina A. Zaitseva<sup>1</sup>,  
Nikolay M. Pozdeev<sup>1</sup>, Vladimir V. Ovchinnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,  
Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
72 Krasnoarmeiskaya St., Kirov 610027, Russia;

<sup>2</sup> Kirov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;  
112, Karla Marksa St., Kirov 610027, Russia

**Corresponding author:** Anastasiya N. Kiseleva, e-mail: kiseleva@niigpk.ru

### Abstract

**Aim:** to study the distribution of HLA-antigens in married couples with failed conception and/or carrying of pregnancy, and to assess the occurrence rate and the presence of common alleles of the main histocompatibility complex in couples with infertility and miscarriages.

**Materials and methods.** We conducted HLA-typing of 198 married couples with aggravated obstetric history. The main inclusion criteria were conception failures and unsuccessful outcomes of previous pregnancies. The HLA-class I antigen typing was carried out using a standard micro-lymphocyte-toxic test («Gisans», Russia); for the class II HLA-antigens, real-time polymerase chain reaction («DNA-Technology», Russia) was used. Based on the obstetric and gynecological history, the patients were divided into 2 subgroups: 1<sup>st</sup> – those with infertility and 2<sup>nd</sup> – with recurrent miscarriages. The comparison group included 101 married couples with no aggravated obstetric history, no infectious, no endocrine or anatomical abnormalities, and having 2 or more children. The occurrence rates of classes I and II HLA-antigens in women and men from the examined groups were compared with those in healthy individuals living in the same area.

**Results.** In the examined couples with recurrent miscarriages, the HLA-A11 antigen occurred significantly more often in men, and HLA-B35 antigen – less often in women. In women of the infertile couples, HLA-A19 antigen was detected more often than in couples with children. In women with infertility, the HLA-DRB1\*08 and HLA-DQA1\*0401 alleles were less common than in women without fertility disorders. In the examined couples with infertility and recurrent miscarriages, statistically significant predominance of 3 genes common to the HLA class II system was found. In couples with normal fertility functions, the absence of homologous alleles of the HLA class II system in their genotypes was typical.

**Conclusion.** HLA typing allows for predicting the risk of infertility and reproductive failure.

**Key words:** infertility, miscarriage, HLA-system, antigens, genes, reproductive disorders

**Received:** 21.12.2018; **in the revised form:** 10.04.2019; **accepted:** 06.06.2019.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation:** Kiseleva A.N., Butina E.V., Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Pozdeev N.M., Ovchinnikov V.V. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):111–118. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118.

### Введение / Introduction

Бесплодие и невынашивание беременности (НБ) являются нерешенными проблемами современной медицины, имеющими социально-экономическое значение, что определяет актуальность и своевременность проводимых исследований [1–6].

Бесплодие – снижение или отсутствие способности к воспроизведению потомства [7]. В общепринятой классификации бесплодия учтены особенности возникновения и течения патологического состояния, в соответствии с которыми оно подразделяется на первичное и вторичное, абсолютное и относитель-

ное, врожденное и приобретенное, временное и постоянное [2]. Причинами infertility могут быть эндометриоз, рак матки и яичников, врожденная патология гениталий, сексуальная дисфункция, ятрогения. В 10–30 % случаев, связанных с невозможностью выявления определенного этиологического фактора, диагностируют бесплодие неясного генеза [8].

НБ – спонтанное прерывание гестационного процесса от момента зачатия до 37 полных недель. Если по данным анамнеза у женщины зафиксировано подряд 3 и более прерванных беременностей сроком до 22 нед, такое состояние определяют как привычное невынашивание, частота которого колеблется от 1 до 3 % [6]. Среди причин НБ отмечают как эндокринные, хромосомные, генетические, инфекционные нарушения, так и анатомические, иммунные и тромбофилические факторы [9].

Технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) активно развиваются и помогают решать проблему бесплодия, однако его результативность составляет 38–40 % [10]. Некоторые исследователи полагают, что причиной неэффективности ЭКО является недооценка иммунологической природы репродуктивных нарушений [11]. В связи с этим особый интерес вызывает изучение антигенов HLA (Human Leucocyte Antigens).

Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA) – генетическая система, выполняющая в организме человека ряд функций [12, 13]. Кроме участия в иммунном ответе, они защищают плод от материнских естественных киллеров, которые способны отторгнуть эмбрион [13–16].

Предложена гипотеза о существовании корреляции между НБ неясного генеза и аутоиммунными процессами, связанными со специфическими HLA-аллелями. По данным Л.А. Гордеевой, установлена ассоциация НБ с HLA-DR2 [9].

Отмечено, что у супружеских пар с НБ общие антигены в HLA-генотипах матери и плода встречаются чаще в сравнении с теми парами, где беременность протекает нормально [12].

**Цель исследования:** изучить особенности распределения HLA-антигенов в супружеских парах, имеющих проблемы с наступлением и вынашиванием беременности, с последующей оценкой частоты встречаемости и наличия общих аллелей главного комплекса гистосовместимости у супругов с бесплодием и НБ.

## Материалы и методы / Materials and methods

Работа представляет собой проспективное интервенционное сравнительное открытое исследование.

### Критерии включения:

- бесплодие;
- неудачный исход предыдущей беременности (НБ);

- возраст 18 лет и старше;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

### Критерии исключения:

- инфекционные причины бесплодия и НБ;
- эндокринные причины бесплодия и НБ;
- анатомические причины бесплодия и НБ;
- генетические причины бесплодия и НБ;
- гинекологические причины бесплодия и НБ.

Выполнено HLA-типирование 198 супружеских пар с отягощенным акушерским анамнезом. Главными условиями отбора супругов для исследования явились неудачные исходы беременностей или их отсутствие. В группу сравнения включена 101 супружеская пара без отягощенного акушерского анамнеза, без инфекционных, эндокринных и анатомических нарушений с наличием 2 и более детей.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, давали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Типирование HLA-антигенов класса I проводили с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста («Гисанс», Россия), класса II – методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени («ДНК-Технология», Россия). Анализ HLA-генотипов осуществляли у женщин, предварительно обследованных в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 с диагнозами МКБ-10 N97.9 (женское бесплодие неуточненное) и N96 (привычный выкидыш), и мужчин, обследованных на носительство урогенитальных инфекций, с оценкой спермограммы и MAR-теста.

На основании данных акушерско-гинекологического анамнеза пациентов основной группы распределили на 2 подгруппы: первая – с бесплодием (другие факторы, приводящие к бесплодию, кроме иммуногенетических, исключены), вторая – с привычным невынашиванием (женщины с 3 и более выкидышами).

Частоту встречаемости антигенов системы HLA классов I и II у женщин и мужчин из исследуемых групп сравнивали с таковой у здоровых лиц, проживающих в той же местности.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Microsoft Excell (Microsoft Office 2010, США), Biostat (Biostat 2009 5.8.3.0, AnalystSoft Inc, США), расчета критерия  $\chi^2$ . Различия полагали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

Распределение HLA-антигенов класса I у женщин и мужчин представлено в **таблице 1**. Антиген HLA-A19 выявлен у 20 % женщин с бесплодием и у 5,2 % репродуктивно здоровых женщин ( $p < 0,05$ ), антиген HLA-B35 – у 3,8 % женщин с НБ и у 29,3 % без репродуктивных нарушений ( $p < 0,05$ ). У мужчин антиген

**Таблица 1.** Частота встречаемости HLA-антигенов класса I у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).**Table 1.** Occurrence rates of class I HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Антиген Antigen	Частота выявления антигенов HLA класса I, % Occurrences of class I HLA-antigens, %					
	Женщины Women			Мужчины Men		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 40)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 42)	Группа сравнения Comparison group (n = 58)	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 40)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 42)	Группа сравнения Comparison group (n = 58)
A1	25,0	19,2	17,2	15,0	7,7	29,3
A2	37,5	30,8	55,2	42,5	38,5	44,8
A3	20,0	30,8	29,3	27,5	26,9	37,9
A9	27,5	42,3	34,5	27,5	34,6	25,9
A10	10,0	19,2	19,0	12,5	23,1	10,3
A11	20,0	19,2	12,1	7,5	<b>26,9*</b>	<b>6,9</b>
A18	0	0	0	0	0	1,7
A19	<b>20,0*</b>	15,4	<b>5,2</b>	10,0	7,7	24,1
A28	2,5	0	6,9	7,5	11,5	8,6
B5	5,0	7,7	3,4	5,0	11,5	10,3
B7	30,0	42,3	27,6	30,0	15,4	25,9
B8	10,0	3,8	6,9	7,5	11,5	8,6
B12	15,0	11,5	13,8	22,5	26,9	13,8
B13	12,5	3,8	6,9	15,0	3,8	10,3
B14	7,5	7,7	1,7	2,5	3,8	1,7
B15	6,5	26,9	20,7	15,0	26,9	8,6
B16	2,5	23,1	6,9	10,0	11,5	12,1
B17	12,5	19,2	8,6	7,5	3,8	19,0
B18	22,5	11,5	13,8	10,0	19,2	17,2
B21	10,0	3,8	8,6	10,0	7,7	5,2
B22	7,5	0	8,6	7,5	7,7	3,4
B27	10,0	15,4	13,8	7,5	7,7	13,8
B35	15,0	<b>3,8*</b>	<b>29,3</b>	17,5	11,5	20,7
B37	0	0	0	0	0	5,2
B40	5	11,5	12,1	2,5	15,4	8,6
B41	0	0	5,2	0	3,8	0
B46	0	0	0	0	0	0,9
B47	0	0	1,7	2,5	0	0
B48	0	0	0	0	0	0

**Примечание:** \* $p < 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения.

**Note:** \* $p < 0.05$  – significantly different from comparison group.

HLA-A11 определен у 26,9 % в супружеских парах с НБ и у 6,9 % в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Не обнаружено статистически значимых различий в частоте распределения других HLA-антигенов класса I у женщин и мужчин из исследуемых групп. По данным А.И. Радьковской, наличие антигенов A19, B8, B13, B15 и DR5 в фенотипе женщины увеличивает вероятность бесплодия и привычного НБ в 1,6–5,1 раза [17].

Проведена сравнительная оценка наличия общих специфичностей HLA класса I у супружеских пар (табл. 2). Различия в количестве общих HLA-антигенов класса I у супругов с фертильными нарушениями и у репродуктивно здоровых пар оказались статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Распределение HLA-аллелей класса II у женщин и мужчин представлено в таблице 3. У репродуктивно

**Таблица 2.** Идентичные HLA-антигены класса I у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).

**Table 2.** Identical class I HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Количество общих антигенов The number of identical antigens	Частота выявления гомологичных антигенов HLA класса I, % Occurrences of class I HLA homologous antigens, %		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 40)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 42)	Группа сравнения Comparison group (n = 58)
0	47,5	26,9	34,5
1	40,0	57,7	43,1
2	12,5	11,5	20,7
3	0	0	1,7
4	0	3,8	0

**Таблица 3.** Частота встречаемости HLA-аллелей класса II у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).

**Table 3.** Occurrence rates of class II HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Аллель Allele	Частота выявления аллелей HLA класса II, % Occurrences of class II HLA-alleles, %					
	Женщины Women			Мужчины Men		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)
DRB1*01	17,3	25,7	23,3	24,7	17,1	23,3
DRB1*03	21,0	0	14,0	16,0	20,0	14,0
DRB1*04	24,7	28,6	18,6	12,3	25,7	14,0
DRB1*07	30,9	34,3	32,6	24,7	42,9	34,9
DRB1*08	<b>2,5*</b>	2,9	<b>14,0</b>	2,5	2,9	9,3
DRB1*09	2,5	2,9	4,7	3,7	5,7	0
DRB1*10	3,7	5,7	0	3,7	2,9	2,3
DRB1*11	12,3	20,0	18,6	18,5	17,1	16,3
DRB1*12	6,2	0	2,3	6,2	2,9	4,7
DRB1*13	21,0	22,9	14,0	21,0	14,3	18,6
DRB1*14	4,9	5,7	2,3	7,4	2,9	4,7
DRB1*15	28,4	22,9	27,9	38,3	25,7	37,2
DRB1*16	1,2	0	4,7	3,7	2,9	4,7
DQA1*0101	27,2	34,3	23,3	28,4	17,1	30,2
DQA1*0102	35,8	25,7	30,2	39,5	37,1	37,2
DQA1*0103	18,5	17,1	11,6	22,2	8,6	14,0
DQA1*0201	29,6	37,1	29,6	25,9	45,7	32,6
DQA1*0301	25,9	31,4	25,6	18,5	25,7	18,6
DQA1*0401	<b>1,2*</b>	5,7	<b>11,6</b>	1,2	0	4,7
DQA1*0501	45,7	28,6	41,9	39,5	34,3	41,9
DQA1*0601	0	0	4,7	0	2,9	2,3
DQB1*0201	39,5	28,6	34,9	33,3	48,6	41,9
DQB1*0203	0	0	0	0	0	2,3
DQB1*0301	30,9	20,0	37,2	32,1	31,4	32,6
DQB1*0302	16,0	20,0	11,6	8,6	14,3	9,3

**Таблица 3 (продолжение).** Частота встречаемости HLA-аллелей класса II у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).

**Table 3 (continuation).** Occurrence rates of class II HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Алель Allele	Частота выявления аллелей HLA класса II, % Occurrences of class II HLA-alleles, %					
	Женщины Women			Мужчины Men		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)
DQB1*0303	16,0	20,0	14,0	16,0	11,4	14,0
DQB1*0304	0	2,9	2,3	0	2,9	0
DQB1*0305	2,5	0	0	0	0	0
DQB1*0401/2	2,5	5,7	0	1,2	0	4,7
DQB1*0501	22,2	34,3	20,9	25,9	17,1	23,3
DQB1*0503	4,9	8,6	2,3	4,9	2,9	4,7
DQB1*0502/4	4,9	0	2,3	6,2	11,4	4,7
DQB1*0601	2,5	2,9	4,7	3,7	0	9,3
DQB1*0602-8	44,4	40,0	32,6	48,1	42,9	44,2

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения.

**Note:** \*  $p < 0.05$  – significantly different from comparison group.

здоровых женщин выявляемость гена HLA-DRB1\*08 была в 5,6 раза выше, чем у женщин с бесплодием (14 % против 2,5 %;  $p < 0,05$ ). HLA-DQA1\*0401 регистрировали достоверно чаще у женщин из группы сравнения, чем у женщин с бесплодием (11,6 % против 1,2 %;  $p < 0,05$ ). По данным М.Н. Болдыревой, у женщин с НБ прослеживается увеличение частоты встречаемости аллели DRB1\*04 и снижение частоты генотипов, в которые входит специфичность DRB1\*07 [18]. В то же

время у мужчин из «проблемных» пар обнаружено снижение частоты генотипов, в которых присутствуют гены DRB1\*01 или DRB1\*06 [19]. В нашем исследовании эти результаты не подтверждены.

Проведена оценка совпадений супругов по HLA-аллелям класса II (табл. 4). Установлено, что отсутствие общих генов более характерно для супружеских пар без репродуктивных расстройств, чем для пар с бесплодием и привычным невынашиванием (58,1 %

**Таблица 4.** Идентичные HLA-аллели класса II у супругов с бесплодием (подгруппа 1), привычным невынашиванием (подгруппа 2) и без репродуктивных расстройств (группа сравнения).

**Table 4.** Identical class II HLA-antigens in couples with infertility (subgroup 1), recurrent miscarriages (subgroup 2) and with no reproductive disorders (comparison group).

Количество общих аллелей The number of identical alleles	Частота выявления гомологичных антигенов HLA класса II, % Occurrences of class II HLA homologous antigens, %		
	Подгруппа 1 Subgroup 1 (n = 81)	Подгруппа 2 Subgroup 2 (n = 35)	Группа сравнения Comparison group (n = 43)
0	30,9*	28,6*	58,1
1	9,8	25,7	20,9
2	21,0	8,6	11,6
3	21,0*	22,9*	4,7
4	6,2	5,7	0
5	0	2,9	2,3
6	2,5	5,7	2,3

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – различия статистически значимы по отношению к группе сравнения.

**Note:** \*  $p < 0.05$  – significantly different from comparison group.

против 30,9 % и 28,6 %, соответственно;  $p < 0,05$ ). У пар с НБ и бесплодием 3 общих антигена выявлялись достоверно чаще, чем у супругов из группы сравнения (21,0 % и 22,9 % против 4,7 %, соответственно;  $p < 0,05$ ). Есть сведения, что у супругов с НБ общие специфичности системы HLA встречаются чаще по сравнению с теми парами, где беременность протекает без осложнений [11, 20], что согласуется с результатами нашего исследования.

Полученные сведения указывают на неоднородность ассоциаций антигенов системы HLA с различными патологиями, вероятность принадлежности разных HLA-маркеров одному заболеванию в различных популяциях, что отражает эволюционно сложившиеся черты их HLA-генетического профиля.

## Заключение / Conclusion

В результате сравнительного исследования частоты встречаемости HLA-антигенов классов I и II и наличия общих аллелей у супругов с нарушениями фертильности определено статистически достоверное повышение частоты встречаемости антигена HLA-A19 у женщин с бесплодием и антигена HLA-A11 у мужчин в супружеских парах с привычным невынашиванием.

## Литература:

- Агаркова И.А. Незрелая беременность: оценка факторов риска и прогнозирование (обзор). *Медицинский альманах*. 2010;4(13):82–8.
- Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088 с.
- Бескоровайная Т.С. Влияние аллелей полиморфных генов системы HLA II класса, фолатного обмена, гемостаза и детоксикации на репродукцию человека: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2005. 92 с.
- Весич Т.Л., Таравнех Д.Ш. Роль тромбофилии в структуре этиопатогенеза женского бесплодия. *Международный медицинский журнал*. 2013;19(1):78–81.
- Тетрашвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2008. 28 с.
- Rull K., Nagirnaja L., Laan M. Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions. *Front Genet*. 2012;3(34):1–13.
- Ad'hiyah A., Kadri Z., Al-Assaf A. HLA DQB1 genotyping in infertile Iraqi patients. *Iraqi J Cancer Med Genet*. 2012;1(5):46–51.
- Келлэт Е.П. Особенности клиники и иммунологические нарушения у супружеских пар с бесплодием неясного генеза: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.
- Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. и др. Ассоциация HLA-DRB1\* с репродуктивной патологией у женщин. *Медицинская иммунология*. 2007;9(6):643–8.
- Амирова А.А. Прогнозирование исходов ЭКО и ЭКО/ИКСИ у бесплодных супружеских пар при некоторых формах бесплодия: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2011. 23 с.
- Узлова Т.В., Лейхнер Е.К., Маркина О.В. Иммунологическое бесплодие: проблемы и возможности. *Вестник ЮУрГУ*. 2011;(26):100–3.
- Киселева А.Н., Зайцева Г.А., Исаева Н.В., Бутина Е.В. Особенности полиморфизма генов системы HLA при нарушениях процессов репродукции. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015;7(38):23–4.
- Максимов О.Д., Зайцева Г.А., Бутина Е.В. и др. Распределение HLA-маркеров при хроническом лимфолейкозе. *Гематология и трансфузиология*. 2003;48(1):19–22.
- Ковалевская Т.С., Вассерман Н.Н., Тверская С.М., Поляков А.В. Генетические аспекты невынашивания беременности. *Медицинская генетика*. 2003;2(11):480–4.
- Якутовская С.Л., Силява В.Л., Вавилова Л.В. Невынашивание беременности (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение): учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО, 2004. 44 с.
- Mallia J.V., Das D.K., Maitra A. Role of HLA in Human Pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012;12(1):33–6.
- Радьковская А.И. HLA-типирование и диагностика репродуктивных нарушений. Сборник 70-й Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2016». Минск, 2016. 169–72.
- Болдырева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2007. 47 с.
- Лашкевич Е.Л. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005;(2):59–64.
- Беспалова О.Н., Бескоровайная Т.С., Иващенко Т.Э. и др. Особенности аллельного полиморфизма генов HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1) у супругов в парах с невынашиванием беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006;55(3):5–11.

## References:

- Agarkova I.A. Undeveloped pregnancy: risk factor assessment and prognosis (review). [Nerazvivayushchayasya beremennost': oцена факторов риска i прогнозирование (obzor)]. *Medicinskij al' manah*. 2010;4(13):82–8. (In Russ.).
- Obstetrics: national leadership. 2<sup>nd</sup> ed. Eds. G.M. Saveleva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinsky. [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo: 2-e izd. Pod red. G.M. Savel'evoj, G.T. Suhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo]. Moskva: GEOTAR-Media, 2018. 1088 s. (In Russ.).

3. Beskorovainaya T.S. Influence of alleles of polymorphic genes of the HLA class II system, folate metabolism, hemostasis and detoxification on human reproduction. [Vliyaniye allelej polimorfnykh genov sistemy HLA II klassa, folatnogo obmena, gemostaza i detoksikatsii na reprodukciju cheloveka]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2005. 92 s. (In Russ.).
4. Vesich T.L., Taravneh D.Sh. The role of thrombophilia in the structure of the etiopathogenesis of female infertility. [Rol' trombofilii v strukture etiopatogeneza zhenskogo besplodiya]. *Mezhdunarodnyj medicinskiy zhurnal*. 2013;19(1):78–81. (In Russ.).
5. Tetrushvili N.K. Early pregnancy loss (immunological aspects, ways of prevention and treatment). [Rannie poteri beremennosti (immunologicheskie aspekty, puti profilaktiki i terapii)]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2008. 28 s. (In Russ.).
6. Rull K., Nagirnaja L., Laan M. Genetics of recurrent miscarriage: challenges, current knowledge, future directions. *Front Genet*. 2012;3(34):1–13.
7. Ad'hiah A., Kadri Z., Al-Assaf A. HLA DQB1 genotyping in infertile Iraqi patients. *Iraqi J Cancer Med Genet*. 2012;1(5):46–51.
8. Kellet E.P. The peculiarities of the clinic and immunological disorders in couples with infertility of unclear genesis. [Osobennosti kliniki i immunologicheskie narusheniya u supruzheskih par s besplodiem neyasnogo geneza]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2012. 24 s. (In Russ.).
9. Gordeeva L.A., Shabaldin A.V., Glushkov A.N. et al. Association HLA-DRB1\* with reproductive pathology in women. [Assotsiatsiya HLA-DRB1\* s reproduktivnoy patologiej u zhenshchin]. *Medicinskaya immunologiya*. 2007;9(6):643–8. (In Russ.).
10. Amirova A.A. Predicting outcomes of IVF and IVF/ICSI in infertile couples with some forms of infertility. [Prognozirovanie iskhodov EKO i EKO/IKSI u besplodnykh supruzheskih par pri nekotorykh formah besplodiya]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2011. 23 s. (In Russ.).
11. Uzlova T.V., Leikhner E.K., Markina O.V. Immunological infertility: problems and opportunities. [Immunologicheskoe besplodie: problemy i vozmozhnosti]. *Vestnik YuUrGU*. 2011;(26):100–3. (In Russ.).
12. Kiseleva A.N., Zaitseva G.A., Isaeva N.V., Butina E.V. The peculiarities of HLA-system genes polymorphism at reproductive process violation. [Osobennosti polimorfizma genov sistemy HLA pri narusheniyah processov reprodukcii]. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2015;7(38):23–4. (In Russ.).
13. Maksimov O.D., Zaitseva G.A., Butina E.V. et al. HLA markers distribution in chronic lymphocytic leukemia. [Raspredeleniye HLA-markerov pri hronicheskom limfocitoze]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003;48(1):19–22. (In Russ.).
14. Kovalevskaya T.S., Vasserman N.N., Tverskaya S.M., Polyakov A.V. Genetic aspects of recurrent pregnancy loss. [Geneticheskie aspekty nevnashivaniya beremennosti]. *Medicinskaya genetika*. 2003;2(11):480–4. (In Russ.).
15. Yakutovskaya S.L., Silyava V.L., Vavilova L.V. Habitual miscarriage (etiology, pathogenesis, diagnosis, clinic, treatment): study technical guide. [Nevynashivanie beremennosti (etiologiya, patogeneza, diagnostika, klinika, lechenie): uchebno-metodicheskoe posobie]. *Minsk: BelMAPO*, 2005. 44 s. (In Russ.).
16. Mallia J.V., Das D.K., Maitra A. Role of HLA in Human Pregnancy. *Int J Hum Genet*. 2012;12(1):33–6.
17. Radkovskaya A.I. HLA-typing and diagnosis of reproductive disorders. [HLA-tipirovanie i diagnostika reproduktivnykh narushenij. Sbornik 70-j Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodykh uchyonnykh «Aktual'nye problemy sovremennoj mediciny i farmatsii 2016»]. *Minsk*, 2016. 169–72. (In Russ.).
18. Boldyreva M.N. HLA (class II) and natural selection. «Functional» genotype, hypothesis of the advantage of «functional» heterozygosity. [HLA (klass II) i estestvennyj otbor. «Funktional'nyj» genotip, gipoteza preimushchestva «funktional'noj» geterozigotnosti]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2007. 47 s. (In Russ.).
19. Lashkevich E.L. Immunological aspects of miscarriage. [Immunologicheskie aspekty nevnashivaniya beremennosti]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2005;(2):59–64. (In Russ.).
20. Bespalova O.N., Beskorovainaya T.S., Ivashchenko T.E. et al. Features of allelic polymorphism of HLA class II genes (DRB1, DQA1, DQB1) in spouses in couples with miscarriage. [Osobennosti allelnogo polimorfizma genov HLA II klassa (DRB1, DQA1, DQB1) u suprugov v parah s nevnashivaniem beremennosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2006;55(3):5–11. (In Russ.).

**Сведения об авторах:**

**Киселева Анастасия Николаевна** – младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». E-mail: kiseleva@niigpk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1846-8237>.

**Бутина Елена Владимировна** – к.м.н., зав. лабораторией иммуногематологии ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7474-7559>.

**Исаева Наталья Васильевна** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9766-5137>.

**Зайцева Галина Алексеевна** – д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3404-6512>.

**Поздеев Николай Маркович** – д.м.н., руководитель отдела организационно-методической работы и клинических исследований ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4286-7385>. Researcher ID: J-4590-2017.

**Овчинников Владимир Валентинович** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-2397>.

**About the authors:**

**Anastasiya N. Kiseleva** – Junior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Kirov RIHBT FMBA of Russia. E-mail: kiseleva@niigpk.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1846-8237>.

**Elena V. Butina** – PhD, Head of Laboratory of Immunohematology, Kirov RIHBT FMBA of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7474-7559>.

**Natalia V. Isaeva** – PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, Kirov RIHBT FMBA of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9766-5137>.

**Galina A. Zaitseva** – MD, PhD, Professor, Scientific Director, Kirov RIHBT FMBA of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3404-6512>.

**Nikolay M. Pozdeev** – MD, PhD, Head of the Department of Organizational and Methodical Work and Clinical Researches, Kirov RIHBT FMBA of Russia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4286-7385>. Researcher ID: J-4590-2017.

**Vladimir V. Ovchinnikov** – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov SMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7616-2397>.



# Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, Н.К. Тетрашвили<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук»;  
Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 42;

<sup>2</sup> Центр хранения и анализа больших данных, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;  
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1;

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 1179973 Москва, ул. академика Опарина, д. 4

**Для контактов:** Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

## Резюме

Цистит и другие инфекции мочеполовых путей (ИМП) у женщин репродуктивного возраста могут приводить к бесплодию, существенно осложняют течение беременности и вызывают многочисленные патологии плода. Антибиотикотерапия во время беременности – крайняя мера, поскольку сопряжена с высоким риском пороков развития плода. Эффективным и безопасным направлением терапии цистита и других ИМП, особенно во время беременности, является использование D-маннозы. Систематический анализ 32111 исследований указал на важность D-маннозы для гликозилирования белков протеома человека, поддержки функций иммунной, сердечно-сосудистой, мочевыводящей и других систем. Блокируя взаимодействие бактериальных фимбрий с эндотелием, D-манноза предотвращает адсорбцию различных бактерий (уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, шигелл, лейшманий, микобактерий и др.) на поверхности тканей, что способствует профилактике рецидивирующих ИМП. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность использования D-маннозы и веществ-синергистов (антоцианины клюквы и др.) для терапии цистита и других ИМП.

**Ключевые слова:** цистит, беременность, бесплодие, репродуктивный возраст, уропатогенные штаммы *Escherichia coli*, D-манноза, анализ больших данных

Статья поступила: 15.04.2019; в доработанном виде: 22.05.2019 ; принята к печати: 24.06.2019.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.  
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Финансирование

Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований № 17-07-00935 и № 18-07-01022.

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):119–131. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131.

## Systematic analysis of research on D-mannose and the prospects for its use in recurrent infections of the urinary tract in women of reproductive age

Olga A. Gromova<sup>1,2</sup>, Ivan Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, Nana K. Tetrushvili<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences;  
42 Vavilova St., Moscow 119333, Russia;

<sup>2</sup> Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University;  
1, Leninskie gory, Moscow 119234 Russia;

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
named after Academician V.I. Kulakov, Health Ministry of Russian Federation;  
4, Akademika Oparina St., Moscow 117997, Russia

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

### Abstract

Cystitis and other urinary tract infections (UTIs) in women of reproductive age can lead to infertility, significantly complicate the course of pregnancy, and cause numerous fetal abnormalities. Antibiotic therapy during pregnancy is an extreme measure since it is associated with a high risk of fetal malformations. The use of D-mannose is an effective and safe treatment for cystitis and other UTIs, especially during pregnancy. The present systematic analysis of 32111 studies indicates a significance of D-mannose for glycosylation of human proteins and for functioning of the immune, cardiovascular, urinary and other systems. By blocking the interaction between bacterial fimbriae and the endothelium, D-mannose prevents the adsorption of bacteria (uropathogenic strains of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella*, *leishmania*, *mycobacteria*, etc.) to the tissue surface, thus helping prevent recurrent UTIs. Clinical studies have confirmed both high efficacy and safety of using D-mannose and the synergistic substances (such as cranberry anthocyanins) for the treatment of cystitis and other UTIs.

**Key words:** cystitis, pregnancy, infertility, reproductive age, uropathogenic *Escherichia coli* strains, D-mannose, big data analysis

**Received:** 15.04.2019; **in the revised form:** 22.05.2019; **accepted:** 24.06.2019.

### Conflict of interests

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Authors contributed equally to this article.

### Funding

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grants № 17-07-00935 и № 18-07-01022.

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K. Systematic analysis of research on D-mannose and the prospects for its use in recurrent infections of the urinary tract in women of reproductive age. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):119–131. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131.

## Введение / Introduction

Инфекции мочеполовых путей (ИМП) встречаются у 20–30 % женщин репродуктивного возраста. Во время беременности происходят комплексные изменения гормонального фона, снижается иммунитет, что приводит к неблагоприятным изменениям микробиоты кишечника и влагалища и способствует развитию или обострению ИМП (прежде всего инфекционного цистита) [1]. В среднем, 10 % беременных заболевают циститом, особенно после 20-й недели гестации. При

наличии у женщины хронической формы цистита до беременности обострение заболевания происходит, как правило, уже в I триместре. Даже у женщин с бессимптомной бактериурией до начала беременности к III триместру пиелонефрит развивается у 20–30 % пациенток [2]. Инфекционный цистит и другие ИМП, провоцируемые уропатогенными штаммами кишечной палочки, стафилококков, стрептококков и др., не только могут приводить к бесплодию, но и вызывать многочисленные патологии беременности и плода (задержка

развития плода, преждевременные роды, низкий вес при рождении, внутриутробные инфекции и др.).

Лечение ИМП во время беременности существенно осложняется тем, что любая антибиотикотерапия крайне нежелательна и может использоваться только как крайняя мера, по жизненным показаниям. Применение антибиотиков у беременных неизбежно сопряжено с повышенным риском дисбиозов, поражений печени и почек у беременной и пороков развития у плода. Поэтому весьма актуален поиск альтернативных путей терапии ИМП. Помимо гигиены, иммунизации, перспективно использование микронутриентов (например, витамина С, экстрактов клюквы, стандартизированных по антоцианинам) и D-маннозы [3].

D-манноза – эндогенный моносахарид (рис. 1), необходимый для N-гликозилирования около 30 % белков протеома человека [4]. Участвуя в «тонкой настройке» структур и функций белков протеома, N-гликозилирование поддерживает функционирование иммуноглобулинов IgE, IgM, IgD, IgA и IgG и других рецепторов иммунной системы. Врожденные нарушения метаболизма D-маннозы способствуют развитию аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, сахарного диабета 1-го типа, болезни Крона, опухолевых и ряда нейродегенеративных заболеваний [5].

Термин «манноза» происходит от слова «манна» (древнееврейск. מַן) – легендарной пищи, данной израильтянам во время их путешествия через Синайские горы. Действительно, D-манноза имеет сладкий вкус, достаточно калорийна (2–5 ккал/г) и обнаружена во многих растениях, в том числе в ясене манновом (лат. *Fraxinus ornus*), сок которого быстро застывает на воздухе, образуя мелкую крупку, которая до сих пор называется «манной» [6].

D-манноза усваивается микробиотой организма и частично подвергается расщеплению в процессе гликолиза. Многие представители микробиоты человека (лактобациллы, бифидобактерии, непатогенные штаммы *Escherichia coli* и др.) имеют гены, кодирую-

щие белок XYZ-пермеазы D-маннозы, необходимой для всасывания D-маннозы внутрь бактерий для последующей переработки [7].

В клетках печени D-манноза фосфорилируется ферментом гексокиназой с образованием D-маннозо-6-фосфата. Последний при участии фермента D-манноза-6-фосфат-изомеразы (ген *MPI*, белок P34949 по UniProtKB) превращается в D-фруктозо-6-фосфат, расщепляющийся в процессе гликолиза. Синтез D-маннозо-6-фосфата необходим для выполнения основной биологической функции D-маннозы – N-гликозилирования белков протеома [4, 5].

Процессы N-гликозилирования белков осуществляются при участии внутриклеточно синтезируемых молекул D-маннозы. Экзогенная D-манноза, поступающая из пищи, частично усваивается микробиотой и организмом, а неусвоенная фракция экзогенной D-маннозы выводится с мочой. Последний факт весьма важен для терапии и профилактики бактериального цистита: ведь моча, насыщенная D-маннозой, снижает адгезию уропатогенных бактерий (штаммы *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.) к уретелию почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. При этом терапия D-маннозой намного безопаснее антибиотикотерапии, эффективно снижает симптоматику цистита и может применяться у пациентов с сахарным диабетом, гипертонией и во время беременности.

В настоящей работе представлен систематический анализ исследований D-маннозы. Массив публикаций по данному вопросу достаточно велик: например, только по запросу «d-mannose OR mannose» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed найдено 32111 ссылок. В рамках проведения настоящего исследования мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных [8, 9], развиваемых в рамках топологического [10] и метрического [11, 12] подходов к задачам распознавания/классификации.

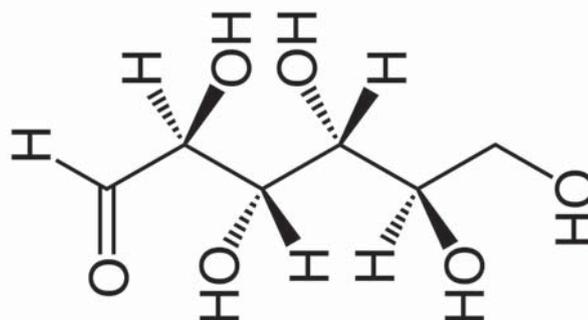


Рисунок 1. Химическая структура D-маннозы.

Figure 1. Chemical structure of D-mannose.

## Результаты и обсуждение / Results and discussion

В ходе систематического анализа литературы были определены наиболее информативные ключевые слова, отличающие публикации по специфическим эффектам D-маннозы от публикаций в контроле [13, 14]. В качестве контрольной выборки публикаций использовали 32000 случайно выбранных статей из 534328 найденных по запросу «glucose NOT D-mannose» в базе данных PubMed. В результате проведенного анализа текстов были отобраны высокоинформативные ключевые слова, описывающие клинико-фармакологическую специфику D-маннозы (табл. 1).

D-манноза-зависимые белки (более 240 в протеоме человека) играют существенную роль в гликозилировании белков. N-гликозилирование белков играет принципиальную роль прежде всего в функционировании иммунной системы, в том числе лейко-

цитов, комплемента, иммуноглобулинов IgA, IgG, IgE, IgM. Такие белки, как D-манноза-связывающий лектин, белок Masp-2 и др. также важны для поддержки сердечно-сосудистой и других систем организма. Врожденные нарушения N-гликозилирования белков ассоциированы с дефектами развития нервной системы, психомоторной отсталостью, дисморфогенезом, гипотонией, нарушениями свертываемости крови и иммунодефицитом [15].

N-гликозилирование белков осуществляется при посредстве синтеза D-маннозо-6-фосфата из D-маннозы. Затем D-маннозо-6-фосфат преобразуется в α-D-маннозо-1-фосфат (посредством фосфо-D-маннозомутазы-1, ген *PMM1*), из которого синтезируется ГДФ-α-D-манноза (посредством α-D-маннозо-1-фосфат гуанилтрансферазы, ген *GMPPV*). ГДФ-α-D-манноза служит основой для включения α-D-маннозы в гликозильные цепи, присоединяемые к атомам азота (N) боковых цепей аспарагиновых остатков белков

Таблица 1. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с клинико-фармакологической спецификой D-маннозы.

Table 1. Key words significantly associated with the clinical and pharmacological specificity of D-mannose.

Ключевое слово (англ.) Key word (Engl.)	Ключевое слово (рус.) Key word (Russ.)	D-манноза D-mannose	Контроль Control	ОШ OR
MANNOSE-BINDING LECTIN	Манноза-связывающий лектин	5577	0	5578
MANNOSE RECEPTOR	Рецептор маннозы	2008	0	2008
AGGLUTININ	Агглютинин	853	4	170,8
MASP-2	Белок Masp-2	123	0	124
IGE	Иммуноглобулин E	31	2	32,5
CYSTITIS	Цистит	56	2	28
PROTEIN GLYCOSYLATION	Гликозилирование белков	325	11	29,5
SHIGELLA	Шигеллы	102	5	24
ENTEROTOXIGENIC	Энтеротоксигенная ( <i>E. coli</i> )	130	5	19,4
COMPLEMENT	Комплемент	169	114	16,5
LEISHMANIASIS	Лейшманиоз	120	9	14,5
MYCOBACTERIUM	Микобактерия	72	37	13,8
IGA	Иммуноглобулин A	36	18	9,6
ATTACHMENT	Прикрепление (бактерий)	97	76	9,3
IGG	Иммуноглобулин G	139	72	8,5
IGM	Иммуноглобулин M	75	31	7,3
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	126	52	5,8
BACTERIAL	Бактериальный	1542	851	5,3
ESCHERICHIA COLI	Кишечная палочка	1318	511	4,2
TUMOR CELLS	Опухолевые клетки	710	199	3,6
IMMUNE SYSTEM	Иммунная система	1405	803	3,4
LEUKOCYTES	Лейкоциты	157	125	3,3
MUCOSA	Слизистая оболочка	257	177	3,1

**Примечание:** приведены количества абстрактов в исследованиях по D-маннозе и в контроле. ОШ – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок абстрактов. Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности ОШ.

**Note:** The number of abstracts in publications on D-mannose (vs. control) is presented. OR (odds ratio) – the informative value of the key word for the distinguishing between the abstracts; the key words are shown in the order of descending informative values (OR).

(отсюда термин N-гликозилирование). Первоначальное N-гликозилирование белков происходит в эндоплазматическом ретикулеуме клетки, а последующая обработка – в компартменте Гольджи. D-манноза является доминирующим моносахаридом в N-связанном гликозилировании (рис. 2).

Первым шагом N-гликозилирования белков протеома является перенос олигосахаридного блока Glc3Man9GlcNAc2, содержащего 9 остатков D-маннозы, на специфические остатки аспарагина в аминокислотных последовательностях белков, транспортируемых в эндоплазматический ретикулум. Олигосахаридный блок переносится посредством ферментного комплекса олигосахаридтрансферазы (OST). Затем происходит так называемое «вызревание» гликопротеинов в компартменте Гольджи, заключающееся в удалении избыточных остатков глюкозы и D-маннозы и добавлении необходимых остатков N-ацетилглюкозамина, галактозы и сиаловой кислоты.

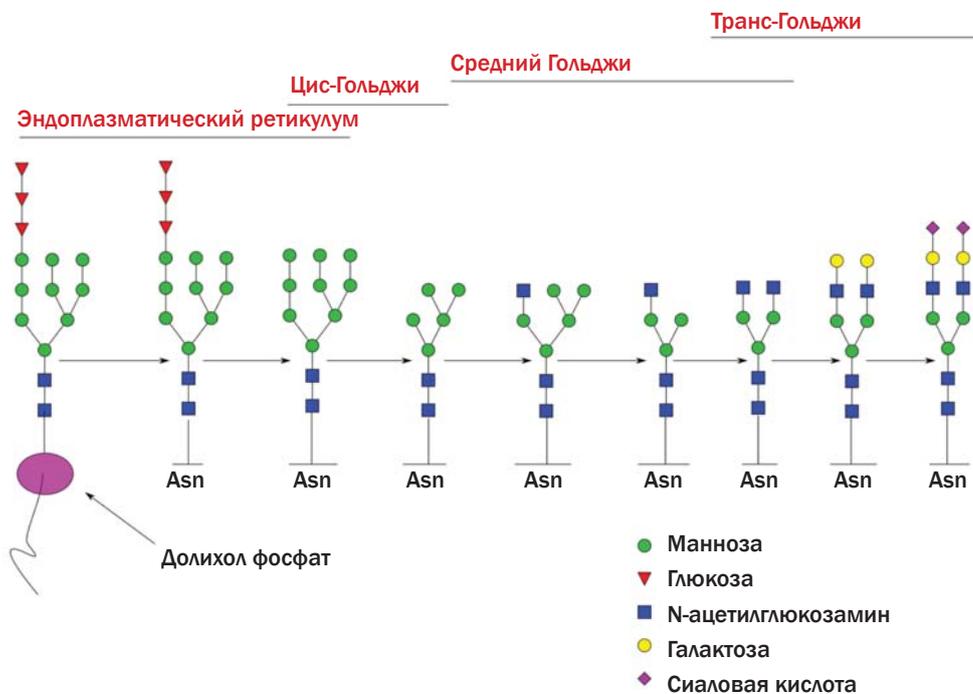
Как правило, «вызревшие» гликопротеины человека содержат только 3 остатка D-маннозы, которые «прикрыты» остатками N-ацетилглюкозамина, галактозы и сиаловой кислоты. Процесс «прикрытия» остатков D-маннозы чрезвычайно важен для профилактики аутоиммунной патологии. Дело в том, что «открытые» остатки D-маннозы часто встречаются на поверхности гликобелков носителей бактериальных и

грибковых инфекций, но не на поверхности гликобелков протеома человека. Поэтому «открытые» остатки D-маннозы распознаются рецептором D-маннозы и принимаются системой врожденного иммунитета за бактериальные липополисахариды [16].

Рецептор D-маннозы (ген *CD206*) представляет собой C-лектин, который в основном присутствует на поверхности макрофагов, фибробластов и кератиноцитов [17]. Рецептор CD206 распознает «открытые» остатки D-маннозы, N-ацетилглюкозамина и фукозы на гликанах поверхности патогенных микроорганизмов. Тем самым рецептор D-маннозы опосредует уничтожение *Candida albicans* [18] и поддерживает врожденный и приобретенный иммунитет [19].

Систематический анализ показал, что уровни D-маннозы в крови, моче, слизи и в других средах организма существенно влияют на прикрепление бактерий к слизистой оболочке тканей. Предотвращая адсорбцию патогенных штаммов кишечной палочки и других бактерий (шигеллы, *Pseudomonas aeruginosa*, лейшмании, микобактерии), D-манноза способствует профилактике бактериальных заболеваний и в том числе острого и хронического цистита.

Далее в настоящей статье будут рассмотрены микробиологические, молекулярно-биологические и клинические аспекты действия D-маннозы при цистите и других ИМП. Рассмотрение эффектов D-маннозы для профилактики опухолевых заболева-



**Рисунок 2.** N-гликозилирование в различных компартментах клетки.

**Примечание:** Asn – остатки аспарагина в аминокислотных последовательностях белков.

**Figure 2.** N-glycosylation in different cell compartments.

**Note:** Asn – asparagine residues in the amino acid sequences of proteins.

ний и сердечно-сосудистой патологии целесообразно в рамках отдельных публикаций.

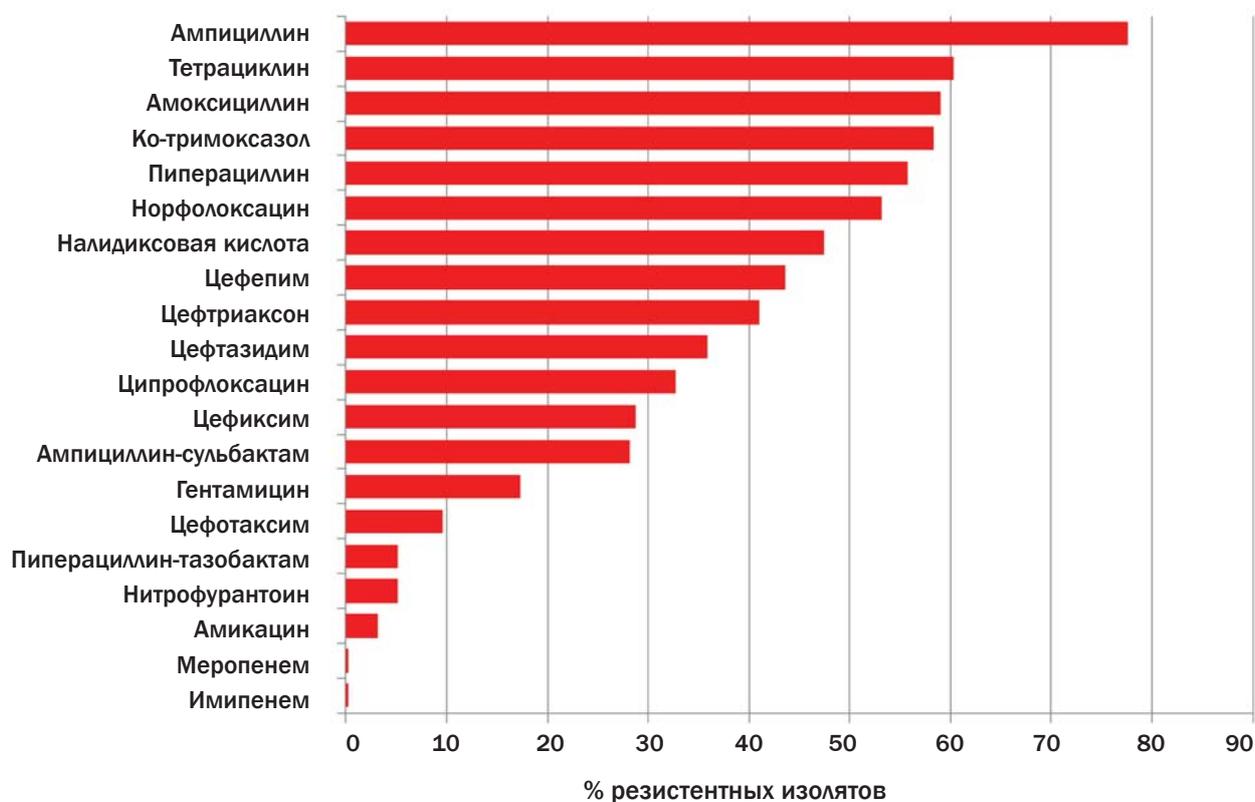
### О микробиологии рецидивирующих инфекций мочеполовых путей

Цистит и другие ИМП вызываются уропатогенными штаммами *Escherichia coli*. Антибиотикотерапия ИМП вызывает нежелательные побочные эффекты (гибель положительной микробиоты, развитие кандидоза, формирование устойчивых к антибиотикам патогенных штаммов бактерий и др.). Гигиенические меры и соблюдение режима мочеиспускания помогают защитить уrogenитальный тракт от инфекций. Пребиотики, такие как клюква или D-манноза, ингибируют рецидивы цистита, предотвращая адгезию бактерий к эпителию мочевыводящих путей [20].

У пациенток с ИМП кишечник колонизирован «уропатогенными», вирулентными штаммами *Escherichia coli*. Такие штаммы *Escherichia coli* могут колонизировать периуретральную область и подниматься вверх по мочевым путям. Для этого процесса важно свойство бактерий прикрепляться к поверхности мукозы уротелия, основанное на распознавании бактериями D-манноза-содержащих остатков в секрете мукозы. Данное свойство количественно

измеряется как D-маннозо-чувствительная гемагглютинация. Также прикрепление к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей человека может зависеть от распознавания гликолипидов на основе глобосахаридов на поверхности эпителия и измеряться как устойчивая к D-маннозе гемагглютинация. Наличие таких адгезинов и определяет уропатогенность штаммов *Escherichia coli* [21].

Важно отметить, что уропатогенные штаммы *Escherichia coli* проявляют типичную устойчивость к повсеместно используемым антибиотикам (рис. 3) – ампициллину, тетрациклину, пиперациллину, амоксициллину и ко-тримоксазолу [22]. Изоляты уропатогенных *Escherichia coli* от 156 пациентов с ИМП были собраны и протестированы на формирование биопленок, продукцию гемолизина, маннозо-резистентную гемагглютинацию, D-маннозо-чувствительную гемагглютинацию и резистентность к противомикробным препаратам. Из 156 изолятов образование биопленки наблюдали в 133 (85,3 %) и образование гемолизина – в 53 (34 %) изолятах. В 98 изолятах (62,8 %) найдены фимбрии 1-го типа (маннозо-чувствительная гемагглютинация) и в 58 изолятах (37,2 %) были найдены Р-фимбрии (маннозо-резистентная гемагглютинация).



**Рисунок 3.** Антибиотикоустойчивость уропатогенных изолятов *Escherichia coli*, полученных от пациентов с инфекцией мочеполовых путей.

**Примечание:** препараты упорядочены по убыванию процента резистентных изолятов.

**Figure 3.** Antibiotic resistance of *Escherichia coli* uropathogenic strains isolated from patients with urinary tract infection.

**Note:** the drugs are shown in the order of decreasing percentage of resistant isolates.

Анализ 73 штаммов *Escherichia coli* от женщин с рецидивирующими ИМП показал, что 90 % уропатогенных штаммов продемонстрировали адгезию к эпителиальным клеткам. D-манноза полностью ингибировала адгезию 25 (42 %) штаммов и на 50 % ингибировала адгезию еще 11 (18 %) штаммов [23]. Таким образом, D-манноза-зависимая адгезия *Escherichia coli* характерна для 60 % уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, что делает важным рассмотрение молекулярной биологии взаимодействия уропатогенных бактерий с D-маннозой.

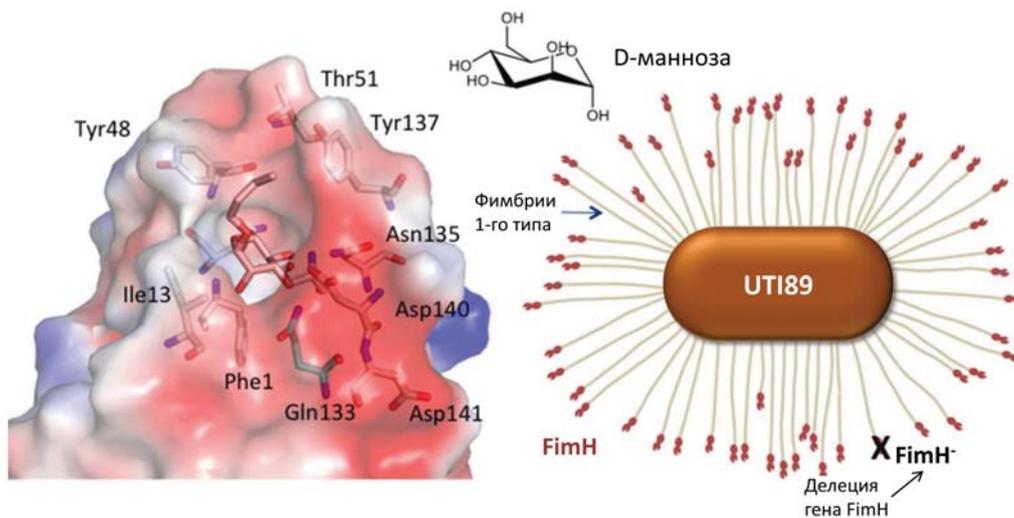
#### Молекулярно-биологические основы лечения D-маннозой цистита и других рецидивирующих инфекций мочеполовых путей

Антибактериальное действие D-маннозы при цистите связано с воздействием на фимбрии бактерий (также известных как «пили» или «ворсинки»). Фимбрии – нитевидные белковые структуры, расположенные на поверхности бактерий. Длина фимбрий варьирует от долей мкм (т. е. долей от размера бактерии) до 20 мкм (~20 размеров бактерий), а диаметр – от 2 до 11 нм (сопоставимо с диаметром глобулярных белков). Фимбрии осуществляют адгезию бактерий к различным поверхностям, в том числе к клеткам тканей, и участвуют в формировании бактериальных биопленок. При колонизации эпителия бактериальные фимбрии и расположенные на них адгезины фактически «сканируют» поверхности на наличие «открытых» остатков D-манноза-содержащих полисахаридов.

Вирулентность уропатогенных штаммов *Escherichia coli* зависит от многих генетических факторов, которые в основном обеспечивают повышенную адгезию бактерий к эпителию мочевыводящих путей: гены, кодирующие белки фимбрий (гены *pil*, *rap*, *FimH*, *FedF* и др.) [24]; ген *curlin fimbria* (*csgA*), связанный с образованием бактериальной биопленки [25]; гены, кодирующие гемагглютинин (*draA*, *draB*, *draC*, *draD*) [26]; и др. Например, уропатогенный штамм UT189 содержит ген, кодирующий адгезин FimH, расположенный на окончаниях фимбрий. Структура каждого белка-адгезина приспособлена к адсорбции на поверхностях соответствующих тканей (рис. 4). Энтеротоксигенные клинические изоляты *Escherichia coli* 107/86 и att25 содержат гены, кодирующие другие фимбриальные адгезины (FedF, F17a-G и др.).

Присутствие дополнительных генов, кодирующих факторы вирулентности, усиливает патогенное воздействие штамма. При наличии одного фактора вирулентности формируется цистит; двух, трех и более факторов вирулентности – пиелонефрит и простатит. Одни сочетания факторов вирулентности избирательно способствуют развитию пиелонефрита или простатита, другие сочетания – циститу, а третьи – бессимптомной бактериурии [27].

Например, результаты измерений бактериальной адгезии, обусловленной наличием гена *rap* (кодирует адгезин Р-фимбрий), были положительным у 73,8 % пациентов с острым пиелонефритом и только у 4 % пациентов с острым циститом. Этот результат подтверждает главную роль штаммов, несущих адге-



**Рисунок 4.** Поверхность сайта лектинового домена адгезина FimH, связывающего остатки D-маннозы в мукозе уротелия.

**Примечание:** Gln133 – аминокислота адгезина, важная для связывания с D-маннозой; замена Gln133 на лизин устраняет взаимодействие уропатогенного штамма *Escherichia coli* UT189 с D-маннозой, что соответствует эффекту делеции гена *FimH*.

**Figure 4.** Site surface of the lectin domain of FimH adhesin, which binds D-mannose residues in urothelial mucosa.

**Note:** Gln133 is the adhesin amino acid important for binding to D-mannose; the substitution of Gln133 with lysine eliminates the interaction between the uropathogenic *Escherichia coli* UT189 strain and D-mannose, which is equivalent to the effect of a *FimH* gene deletion.

зины рар, в патогенезе острого пиелонефрита [28]. Патогенные штаммы *Escherichia coli* при остром бактериальном простатите и при острых мочевых инфекциях включают гены фимбрии-1 (ген *pil*), Р-фимбрии (ген *pap*), афимбриального адгезина АФА-I (ген *afal*) и аэробактина (ген *aer*) [29]. Анализ 2010 изолятов уропатогенных бактерий показал, что только 10 % содержат ген *pap*. Только изоляты, содержащие *Escherichia coli* (956 изолятов, т. е. 48 %), оказались Р-фимбрированными (22 % от всех изолятов *Escherichia coli*). В случаях необструктивного острого пиелонефрита 100 % заражающих бактерий содержали Р-фимбрии [30].

Одним из наиболее изученных факторов вирулентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* является ген, кодирующий адгезин FimH. Штаммы *Escherichia coli*, содержащие ген адгезина FimH, высокочувствительны к действию D-маннозы. Инкубация уропатогенных линий *Escherichia coli* (AAEC185, фимбрии 1-го типа) с возрастающими концентрациями D-маннозы и культурой клеток мочевого пузыря (линия 5637) показало значительное снижение связывания бактерий с эпителием мочевого пузыря [31].

Исследование адсорбции штаммов уропатогенных *Escherichia coli* методом поверхностного плазмонного резонанса (SPR) проводили на упрощенных модельных системах на основе пленок из золота и восстановленного оксида графита (rGO). Эти модельные поверхности обрабатывали различными органическими лигандами: полиэтиленимином (PEI), поли-4-стиролсульфонатом натрия (PSS), D-маннозой и лактозой путем погружения в соответствующие водные растворы. Было установлено, что уропатогенный штамм *Escherichia coli* UT189, несущий адгезин FimH, максимально адсорбируется на поверхностях, обработанных именно D-маннозой [32]. Ингибиторы адгезина FimH на основе D-маннозы эффективно блокируют адгезию бактерий на уроэпителиальных клетках и, кроме того, противодействуют инвазии и образованию биопленок [31].

#### Клинические аспекты применения D-маннозы для лечения цистита

Бактериальная адгезия к слизистой оболочке, опосредованная фимбриями бактерий (в частности, D-манноза-связывающими фимбриями типа 1 – ген *FimH* и др.), является важным условием для развития ИМП. Если в моче присутствует повышенное количество D-маннозы, то молекулы D-маннозы, взаимодействуя с FimH и с другими адгезинами фимбрий, будут блокировать адгезию уропатогенных бактерий к мукозе уротелия. У пациенток с ИМП концентрации D-маннозы в моче достаточно низки и составляют 2,6–108,7 мкг/мл, у большинства – менее 20 мкг/мл [33]. Низкие уровни D-маннозы у пациенток с ИМП делают необходимым насыщение мочи

экзогенной D-маннозой для эффективной профилактики цистита.

D-манноза (1 г/сут, 2 нед) эффективна при лечении острого цистита (n = 50). После завершения терапии D-маннозой состояние пациенток достоверно улучшалось (повышение среднего балла по шкале симптоматики цистита UTISA;  $p < 0,05$ ). Прием D-маннозы в течение 6 мес был ассоциирован с существенным снижением рецидивов цистита (4,5 %; контрольная группа – 33,3 %) без каких-либо побочных эффектов [34].

В клиническом исследовании группы женщин с рецидивирующим циститом (n = 308) все участницы прошли стартовую терапию острой стадии цистита ципрофлоксацином (1000 мг/сут, 1 нед). Затем группа пациенток была рандомизирована на прием 2 г/сут D-маннозы, 50 мг/сут нитрофурантоина – одного из самых эффективных антибиотиков для терапии цистита (рис. 3) или плацебо в течение 6 мес. В течение 6-месячного периода наблюдения рецидивы цистита были зарегистрированы у 98 из 308 (32 %) пациенток. Частота рецидивов цистита (рис. 5) была значительно выше в группе плацебо (60 %) по сравнению с группами, получавшими нитрофурантоин (20 %) или D-маннозу (15 %). В целом, пациентки, принимавшие D-маннозу, характеризовались значительно более низким риском рецидивов цистита (ОШ 0,24; 95 % ДИ = 0,15–0,39;  $p = 0,0001$ ) [35].

Сравнительная оценка безопасности применения D-маннозы и нитрофурантоина в исследовании В. Крапјес и соавт. [35] показала, что пациенты, получавшие D-маннозу, характеризовались в 3 раза более низким риском побочных эффектов (ОР 0,27;  $p = 0,0001$ ). При этом единственным побочным эффектом применения D-маннозы являлась легкая диарея (у 8 из 130 пациентов; 7,8 %). В то же время побочные эффекты при применении нитрофурантоина наблюдали у 29 из 103 (27 %) пациентов, которые включали диарею (10 %), тошноту (5,8 %), ощущение жжения во влагалище (8,7 %), головную боль (2,9 %) и высыпания на коже (0,97 %).

Антибактериальное действие D-маннозы может быть дополнено другими молекулами-синергистами. Например, комбинацию N-ацетилцистеина (100 мг/сут) и D-маннозы (500 мг/сут) можно использовать для лечения рецидивирующего цистита у пациенток с раком молочной железы (n = 60). Использование такой комбинации вместе с антибиотикотерапией показало значительное снижение бактериальной нагрузки мочи по сравнению с применением только антибиотиков [36].

Комбинация D-маннозы с салицином в начальный период лечения и затем с пробиотиком *Lactobacillus acidophilus La-14* при поддерживающем лечении эффективна при симптоматическом цистите, вызванном кишечной палочкой [37]. Пациентки (n = 78) получали 1000 мг D-маннозы + 200 мг сухого экстракта ивы (5 сут), затем 700 мг D-маннозы +  $1 \times 10^9$  КОЕ *Lactobacillus acidophilus La-14* (7 сут). После лечения

показатели по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) снизились с  $8,07 \pm 1,70$  до  $4,74 \pm 2,07$  ( $p = 0,001$ ) со значительным снижением суточной частоты позывов к мочеиспусканию – с  $14 \pm 3$  до  $7 \pm 3$  ( $p = 0,001$ ).

Терапевтическое действие D-маннозы при цистите и других ИМП эффективно дополняется антоцианинами клюквы. Экстракты клюквы, стандартизированные по антоцианинам, содержат значительное количество проантоцианидинов А-типа, обладающих, подобно D-маннозе, антиадгезионной активностью по отношению к уропатогенным бактериям. Проантоцианидины клюквы характеризуются антиадгезивной активностью против бактерий уже в концентрации 60 мкг/мл, в то время как, например, проантоцианидины винограда проявляют незначительную антиадгезивную активность даже при высоких концентрациях (~1200 мкг/мл). Таким образом, проантоцианидины А-типа в экстрактах клюквы проявляют специфическую антиадгезивную активность против уропатогенных бактерий [38].

Комбинация D-маннозы, экстрактов клюквы и прополиса эффективна для профилактики рецидивов мочевых инфекций у женщин в перименопаузе ( $n = 150$ ). Полную ремиссию мочевых симптомов наблюдали у 92 (60 %) пациенток [39]. Комбинация экстракта клюквы, D-маннозы, пробиотиков *Lactobacillus plantarum* LP01 и *Lactobacillus paracasei* LPC09 значительно снижает симптоматику острого цистита ( $n = 33$ ): дизурию, частое мочеиспускание, сильные позывы к мочеиспусканию и рези внизу живота [40].

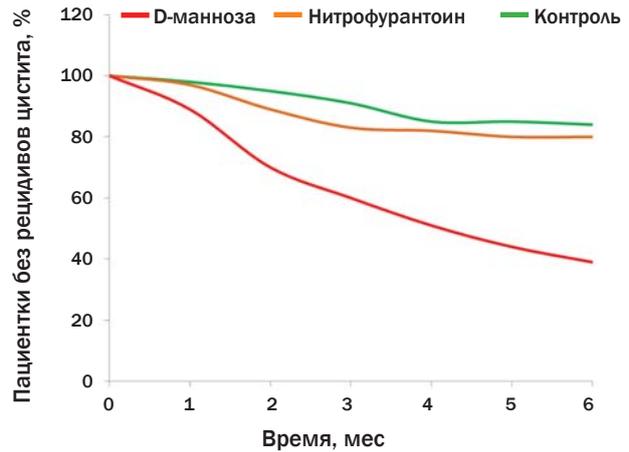


Рисунок 5. Динамика процента пациенток без рецидивов цистита в течение 6-месячного периода наблюдения.

Figure 5. Percentage of recurrence-free patients with cystitis during the 6-month observation period.

Метаанализ 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ( $n = 1498$ ) стандартизированных экстрактов клюквы, проведенных у женщин с риском развития неосложненных ИМП (цистит, пиурия, дизурия, бактериурия, пиелонефрит), показал, что стандартизированные экстракты клюквы снижают риск ИМП (рис. 6) на 26 % (ОШ 0,74; 95 % ДИ = 0,55–0,98). Терапия стандартизированными экстрактами клюквы хорошо переносилась пациентками; частота жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (изжога, легкая тошнота) была одинакова в группах терапии и плацебо [41].

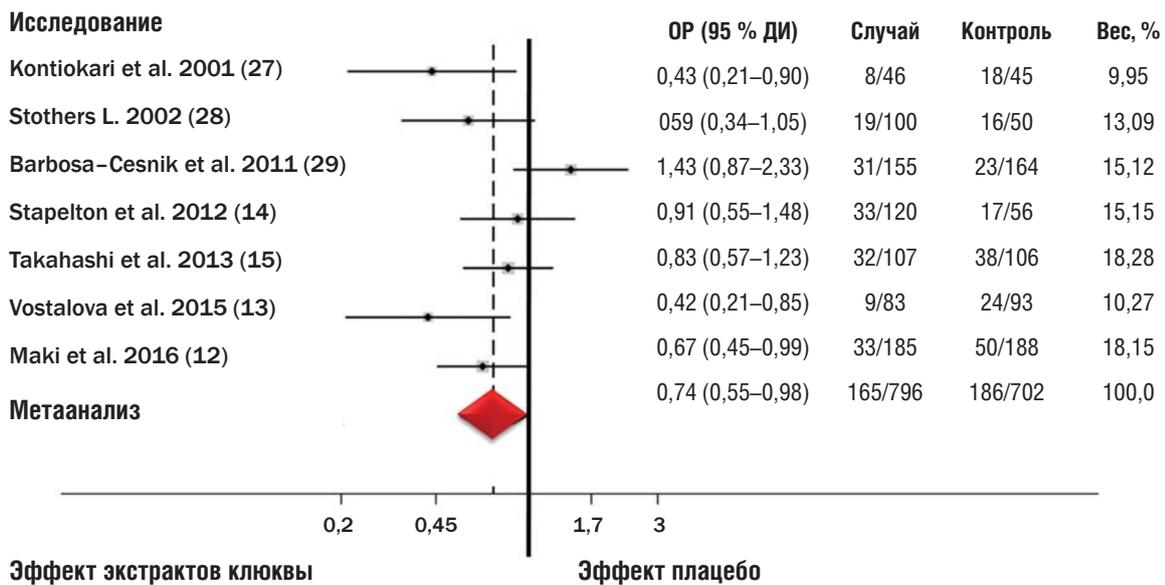


Рисунок 6. Метаанализ влияния стандартизированных экстрактов клюквы на профилактику инфекций мочевыводящих путей [41].

Figure 6. Effect of standardized cranberry extracts on the urinary tract infections prevention rate (meta-analysis data) [41].

## Заключение / Conclusion

Сложность лечения острого цистита, рецидивов хронического цистита и других ИМП во время беременности заключается в ограниченном арсенале лекарственных средств. Поэтому терапия и профилактика ИМП эффективными и безопасными средствами (D-манноза, экстракты клюквы, стандартизированные по антоцианинам) – наилучшая врачебная стратегия. Блокируя взаимодействие фимбрий уропатогенных бактерий с уротелием, D-манноза и антоцианины клюквы предотвращают заселение мочеполового тракта патогенными бактериями. Клинические исследования подтвердили высокую эффективность и безопасность использования D-маннозы и антоцианинов клюквы для терапии и профилактики ИМП у женщин репродуктивного возраста, в том числе у беременных. Удачным примером такой синергидной комбинации является комплекс Цистифлюкс Плюс (CistiFlux Plus) производства Sofar S.p.A. (Милан, Италия), включающий и концентрат ягод клюквы, стандартизированный по проантоцианидинам типа А (содержит в 1 саше не менее 70 мг проантоцианидинов, 70 % от адекватного уровня потребления в сутки), и D-маннозу (содержит в 1 саше эффективную, согласно имеющейся доказательной базе клинического использования у пациентов, суточную дозу потребле-

ния D-маннозы – 500 мг). Благодаря доказанным свойствам клюквы и D-маннозы ингибировать бактериальную адгезию к клеткам уроэндотелия, а также в связи с содержанием в суточной дозе концентрата ягод клюквы (не менее 36 мг проантоцианидина типа А) и D-маннозы (500 мг) Цистифлюкс Плюс способствует снижению риска прикрепления уропатогенных бактерий, поддерживает здоровье мочевыводящих путей и предупреждает развитие рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей при цистите. Комплекс Цистифлюкс Плюс рекомендуется применять для предупреждения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (в том числе при цистите), а также в качестве эффективного вспомогательного средства в составе комплексной терапии острого цистита: по 1 пакету-саше/сут на стакан воды в вечернее время, предварительно опорожнив мочевой пузырь. Следует помнить, что для улучшения процесса выведения мочи и элиминации бактерий, присутствующих в мочевыводящих путях, необходимо выпивать не менее 1,5–2,0 л воды в день.

## Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований № 17-07-00935 и № 18-07-01022.

## Литература:

1. Caron F., Galperine T., Flateau C. et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect.* 2018;48(5):327–58. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.03.005. PMID: 29759852.
2. Ghouri F., Hollywood A., Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):99. DOI: 10.1186/s12884-018-1732-2. PMID: 29653573.
3. Gregory D.S., Wu V., Tuladhar P. The pregnant patient: managing common acute medical problems. *Am Fam Physician.* 2018;98(9):595–602. PMID: 30325641.
4. Medus M.L., Gomez G.E., Zacchi L.F. et al. N-glycosylation triggers a dual selection pressure in eukaryotic secretory proteins. *Sci Rep.* 2017;7(1):8788. DOI: 10.1038/s41598-017-09173-6. PMID: 28821844.
5. Maverakis E., Kim K., Shimoda M. et al. Glycans in the immune system and the altered glycan theory of autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun.* 2015;57:1–13. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.12.002. PMID: 25578468.
6. Rushforth K. *Trees of Britain and Europe (Collins Wild Guide).* Harpercollins Pub Ltd, 1999. 1336 p.
7. Postma P.W., Lengeler J.W., Jacobson G.R. Phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase systems of bacteria. *Microbiol Rev.* 1993;57(3):543–94. PMID: 8246840.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications.* 2017;27(1):16–28.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications.* 2015;25(4):577–87.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications.* 2016;26(2):274–84.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications.* 2016;26(3):483–96.
12. Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Громова О.А. и др. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(11):79–86. PMID: 22611686.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(1):101–5. PMID: 22701885.
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications.* 2017;27(2):184–99.
15. Kondrashova M.N., Doliba N.M. Polarographic observation of substrate-level phosphorylation and its stimulation by acetylcholine. *FEBS Letters.* 1989;243(2):153–5. PMID: 2917643.
16. Vlahopoulos S., Gritzapis A.D., Perez S.A. et al. Mannose addition by yeast *Pichia Pastoris* on recombinant HER-2 protein inhibits recognition by the monoclonal antibody herceptin. *Vaccine.* 2009;27(34):4704–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.05.063. PMID: 19520203.
17. Lee S.J., Evers S., Roeder D. et al. Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis. *Science.* 2002;295(5561):1898–901. DOI: 10.1126/science.1069540. PMID: 11884756.
18. Szolnoky G., Bata-Csorgo Z., Kenderessy A.S. et al. A mannose-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of

- Candida albicans*. *J Invest Dermatol*. 2001;117(2):205–13. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.14071.x. PMID: 11511295.
19. Gazi U., Martinez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immune responses. *Immunobiology*. 2009;214(7):554–61. DOI: 10.1016/j.imbio.2008.11.004. PMID: 19162368.
  20. Armelle J. Recurrent cystitis: No medicine preventive means. *Prog Urol*. 2017;27(14):823–30. DOI: 10.1016/j.purol.2017.09.006. PMID: 29033364.
  21. Eden C.S., Hagberg L., Hanson L.A. et al. Adhesion of *Escherichia coli* in urinary tract infection. *Ciba Found Symp*. 1981;80:161–87. PMID: 6114819.
  22. Tabasi M., Asadi Karam M.R., Habibi M. et al. Phenotypic assays to determine virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolates and their correlation with antibiotic resistance pattern. *Osong Public Health Res Perspect*. 2015;6(4):261–8. DOI: 10.1016/j.phrp.2015.08.002. PMID: 26473094.
  23. Schaeffer A.J., Chmiel J.S., Duncan J.L., Falkowski W.S. Mannose-sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1984;131(5):906–10. PMID: 6142969.
  24. Agata N., Ohta M., Miyazawa H. et al. Serological response to P-fimbriae of *Escherichia coli* in patients with urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(2):156–9. PMID: 2566483.
  25. Cordeiro M.A., Werle C.H., Milanez G.P., Yano T. Curli fimbria: an *Escherichia coli* adhesion associated with human cystitis. *Braz J Microbiol*. 2016;47(2):414–6. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.01.024. PMID: 26991275.
  26. Nowicki B., Svanborg-Eden C., Hull R., Hull S. Molecular analysis and epidemiology of the Dr hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1989;57(2):446–51. PMID: 2643568.
  27. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(1):80–128. PMID: 1672263.
  28. Monard A., Benoit G., Jacques L., Jardin A. Frequency of adherent colibacillus in a population with acute pyelonephritis and a population with acute cystitis. *Prog Urol*. 1993;3(4):583–9. PMID: 8104638.
  29. Terai A., Yamamoto S., Mitsumori K. et al. *Escherichia coli* virulence factors and serotypes in acute bacterial prostatitis. *Int J Urol*. 1997;4(3):289–94. PMID: 9255669.
  30. Domingue G.J., Roberts J.A., Laucirica R. et al. Pathogenic significance of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *J Urol*. 1985;133(6):983–9. PMID: 2860251.
  31. Wellens A., Garofalo C., Nguyen H. et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS One*. 2008;3(4):e2040. DOI: 10.1371/journal.pone.0002040. PMID: 18446213.
  32. Subramanian P., Barka-Bouaifel F., Bouckaert J. et al. Graphene-coated surface plasmon resonance interfaces for studying the interactions between bacteria and surfaces. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(8):5422–31. DOI: 10.1021/am405541z. PMID: 24433135.
  33. Toyota S., Fukushi Y., Katoh S. et al. Anti-bacterial defense mechanism of the urinary bladder. Role of mannose in urine. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1989;80(12):1816–23. PMID: 2576290.
  34. Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–5. PMID: 27424995.
  35. Kranjcec B., Papes D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6. PMID: 23633128.
  36. Marchiori D., Zanello P.P. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* to treat recurrent cystitis in breast cancer survivors. *In Vivo*. 2017;31(5):931–6. DOI:10.21873/invivo.11149. PMID: 28882961.
  37. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl*. 2018;90(2):101–3. DOI: 10.4081/aiua.2018.2.101. PMID: 29974728.
  38. Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G. et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66(18):2281–91. DOI: 10.1016/j.phytochem.2005.05.022. PMID: 16055161.
  39. De Leo V., Cappelli V., Massaro M.G. et al. Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina® and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):336–41. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04074-6. PMID: 28608666.
  40. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl 1):S96–101. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000224. PMID: 25291140.
  41. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2017;147(12):2282–8. DOI: 10.3945/jn.117.254961. PMID: 29046404.

## References:

1. Caron F., Galperine T., Flateau C. et al. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. *Med Mal Infect*. 2018;48(5):327–58. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.03.005. PMID: 29759852.
2. Ghouri F., Hollywood A., Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):99. DOI: 10.1186/s12884-018-1732-2. PMID: 29653573.
3. Gregory D.S., Wu V., Tuladhar P. The pregnant patient: managing common acute medical problems. *Am Fam Physician*. 2018;98(9):595–602. PMID: 30325641.
4. Medus M.L., Gomez G.E., Zacchi L.F. et al. N-glycosylation triggers a dual selection pressure in eukaryotic secretory proteins. *Sci Rep*. 2017;7(1):8788. DOI: 10.1038/s41598-017-09173-6. PMID: 28821844.
5. Maverakis E., Kim K., Shimoda M. et al. Glycans in the immune system and the altered glycan theory of autoimmunity: a critical review. *J Autoimmun*. 2015;57:1–13. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.12.002. PMID: 25578468.
6. Rushforth K. *Trees of Britain and Europe* (Collins Wild Guide). *Harpercollins Pub Ltd*, 1999. 1336 p.
7. Postma P.W., Lengeler J.W., Jacobson G.R. Phosphoenolpyruvate: carbohydrate phosphotransferase systems of bacteria. *Microbiol Rev*. 1993;57(3):543–94. PMID: 8246840.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(1):16–28.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2015;25(4):577–87.
10. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(2):274–84.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(3):483–96.
12. Torshin I.Yu., Gusev E.I., Gromova O.A. et al. International experience in studying effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids: the influence on cognitive abilities and some mental disorders. [Mirovoj opyt izucheniya effektivov omega-3 polinenasyschennykh zhirnykh kislot: vliyaniye na kognitivnyy potencial i nekotorye psichicheskie rasstrojstva]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. C.C. Korsakova*. 2011;111(11):79–86. (In Russ.). PMID: 22611686.
13. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G. et al. The perspective lines of using standardized forms of omega-3 polyunsaturated fatty

- acids in neurology. [Perspektivy ispol'zovaniya standartizirovannyh form omega-3 polinenasyshchennyh zhirnyh kislot v neurologii]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova*. 2012;112(1):101–5. (In Russ.). PMID: 22701885.
14. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2017;27(2):184–99.
  15. Kondrashova M.N., Doliba N.M. Polarographic observation of substrate-level phosphorylation and its stimulation by acetylcholine. *FEBS Letters*. 1989;243(2):153–5. PMID: 2917643.
  16. Vlahopoulos S., Gritzapis A.D., Perez S.A. et al. Mannose addition by yeast *Pichia Pastoris* on recombinant HER-2 protein inhibits recognition by the monoclonal antibody herceptin. *Vaccine*. 2009;27(34):4704–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.05.063. PMID: 19520203.
  17. Lee S.J., Evers S., Roeder D. et al. Mannose receptor-mediated regulation of serum glycoprotein homeostasis. *Science*. 2002;295(5561):1898–901. DOI: 10.1126/science.1069540. PMID: 11884756.
  18. Szolnok G., Bata-Csorgo Z., Kenderessy A.S. et al. A mannose-binding receptor is expressed on human keratinocytes and mediates killing of *Candida albicans*. *J Invest Dermatol*. 2001;117(2):205–13. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.14071.x. PMID: 11511295.
  19. Gazi U., Martinez-Pomares L. Influence of the mannose receptor in host immune responses. *Immunobiology*. 2009;214(7):554–61. DOI: 10.1016/j.imbio.2008.11.004. PMID: 19162368.
  20. Armelle J. Recurrent cystitis: No medicine preventive means. *Prog Urol*. 2017;27(14):823–30. DOI: 10.1016/j.purol.2017.09.006. PMID: 29033364.
  21. Eden C.S., Hagberg L., Hanson L.A. et al. Adhesion of *Escherichia coli* in urinary tract infection. *Ciba Found Symp*. 1981;80:161–87. PMID: 6114819.
  22. Tabasi M., Asadi Karam M.R., Habibi M. et al. Phenotypic assays to determine virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolates and their correlation with antibiotic resistance pattern. *Osong Public Health Res Perspect*. 2015;6(4):261–8. DOI: 10.1016/j.phrp.2015.08.002. PMID: 26473094.
  23. Schaeffer A.J., Chmiel J.S., Duncan J.L., Falkowski W.S. Mannose-sensitive adherence of *Escherichia coli* to epithelial cells from women with recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1984;131(5):906–10. PMID: 6142969.
  24. Agata N., Ohta M., Miyazawa H. et al. Serological response to P-fimbriae of *Escherichia coli* in patients with urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(2):156–9. PMID: 2566483.
  25. Cordeiro M.A., Werle C.H., Milanez G.P., Yano T. Curli fimbria: an *Escherichia coli* adhesin associated with human cystitis. *Braz J Microbiol*. 2016;47(2):414–6. DOI: 10.1016/j.bjm.2016.01.024. PMID: 26991275.
  26. Nowicki B., Svanborg-Eden C., Hull R., Hull S. Molecular analysis and epidemiology of the Dr hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1989;57(2):446–51. PMID: 2643568.
  27. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(1):80–128. PMID: 1672263.
  28. Monard A., Benoit G., Jacques L., Jardin A. Frequency of adherent colibacillus in a population with acute pyelonephritis and a population with acute cystitis. *Prog Urol*. 1993;3(4):583–9. PMID: 8104638.
  29. Terai A., Yamamoto S., Mitsumori K. et al. *Escherichia coli* virulence factors and serotypes in acute bacterial prostatitis. *Int J Urol*. 1997;4(3):289–94. PMID: 9255669.
  30. Domingue G.J., Roberts J.A., Laucirica R. et al. Pathogenic significance of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *J Urol*. 1985;133(6):983–9. PMID: 2860251.
  31. Wellens A., Garofalo C., Nguyen H. et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS One*. 2008;3(4):e2040. DOI: 10.1371/journal.pone.0002040. PMID: 18446213.
  32. Subramanian P., Barka-Bouaifel F., Bouckaert J. et al. Graphene-coated surface plasmon resonance interfaces for studying the interactions between bacteria and surfaces. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(8):5422–31. DOI: 10.1021/am405541z. PMID: 24433135.
  33. Toyota S., Fukushi Y., Katoh S. et al. Anti-bacterial defense mechanism of the urinary bladder. Role of mannose in urine. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1989;80(12):1816–23. PMID: 2576290.
  34. Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–5. PMID: 27424995.
  35. Kranjcec B., Papes D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6. PMID: 23633128.
  36. Marchiori D., Zanella P.P. Efficacy of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* to treat recurrent cystitis in breast cancer survivors. *In Vivo*. 2017;31(5):931–6. DOI: 10.21873/invivo.11149. PMID: 28882961.
  37. Del Popolo G., Nelli F. Recurrent bacterial symptomatic cystitis: A pilot study on a new natural option for treatment. *Arch Ital Urol Androl*. 2018;90(2):101–3. DOI: 10.4081/aiua.2018.2.101. PMID: 29974728.
  38. Howell A.B., Reed J.D., Krueger C.G. et al. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66(18):2281–91. DOI: 10.1016/j.phytochem.2005.05.022. PMID: 16055161.
  39. De Leo V., Cappelli V., Massaro M.G. et al. Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina® and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):336–41. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04074-6. PMID: 28608666.
  40. Vicariotto F. Effectiveness of an association of a cranberry dry extract, D-mannose, and the two microorganisms *Lactobacillus plantarum* LP01 and *Lactobacillus paracasei* LPC09 in women affected by cystitis: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl 1):S96–101. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000224. PMID: 25291140.
  41. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2017;147(12):2282–8. DOI: 10.3945/jn.117.254961. PMID: 29046404.

**Сведения об авторах:**

**Громова Ольга Алексеевна** – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФГБУ «ФИЦ "ИУ" РАН»; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com. Сайт: pharmacoinformatics.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Author ID: 94901. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. WOS ID: J-4946-2017.

**Торшин Иван Юрьевич** – к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФГБУ «ФИЦ "ИУ" РАН»; старший научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Author ID: 54104. Scopus Author ID: 7003300274. РИНЦ SPIN-код: 1375-1114. WOS ID: C-7683-2018.

**Тетруашвили Нана Карлосовна** – д.м.н., профессор, зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ.

**About the authors:**

**Olga A. Gromova** – MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Scientific Director, Institute of Pharmacoinformatics FRC «IM» RAS; Leading Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov MSU. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. Site: pharmacoinformatics.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812. Author ID: 94901. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. WOS ID: J-4946-2017.

**Ivan Yu. Torshin** – PhD (Chemistry), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics FRC «IM» RAS; Senior Researcher, Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov MSU. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Author ID: 54104. Scopus Author ID: 7003300274. РИНЦ SPIN-код: 1375-1114. WOS ID: C-7683-2018.

**Nana K. Tetrushvili** – MD, PhD, Professor, Head of Obstetric Department of Pregnancy Pathology № 2, NMRC OGaP n.a. Acad. V.I. Kulakov HM of RF.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@jrbis-1.ru](mailto:info@jrbis-1.ru).

# Добавьте Плюс в терапию цистита!

**Острый  
инфекционный  
цистит**

Антибиотик + **ЦИСТИФЛЮКС Плюс**

**Хронический  
инфекционный  
цистит**

**ЦИСТИФЛЮКС Плюс**  
для предупреждения рецидивов



Проантоцианидин типа А 36 мг  
D-манноза 500 мг

**ЦИСТИФЛЮКС Плюс**  
CISTIFLUX Plus

Концентрат ягод клюквы + D-манноза

Способствует:

- поддержанию здоровья мочевыводящих путей
- предупреждению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей при цистите
- снижению риска прикрепления патогенных бактерий к эпителию мочевыводящих путей

14 саше



Изготовитель: «Софар С.п.А.» (Sofar S.p.A.), Виа Фиренце, 40-20060 Треззано Роза (МИЛАН), Италия.  
Организация-импортер, уполномоченная принимать претензии от потребителей:  
ООО «Аргументум», [www.argumentum-eg.ru](http://www.argumentum-eg.ru).

Свидетельство о государственной регистрации:  
№ RU 7799.88.003.Е.002487.06.17 от 01.06.2017 г.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

[www.cistiflux.ru](http://www.cistiflux.ru)





# Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор

А.Д. Макацария<sup>1</sup>, В.О. Бицадзе<sup>1</sup>, Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>,  
Г.Х. Викулов<sup>2</sup>, М.А. Гомберг<sup>3</sup>, А.А. Хрянин<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);  
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»;  
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>3</sup> ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии  
Департамента здравоохранения города Москвы»;  
Россия, 119071 Москва, Ленинский проспект, д. 17;

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 630099 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

**Для контактов:** Александр Давидович Макацария, e-mail: gemostasis@mail.ru

## Резюме

**Введение.** Папилломавирусная инфекция (ПВИ) остается одной из важнейших проблем здравоохранения, поскольку значительно снижает качество жизни и стигматизирует пациентов. Также бремя рака шейки матки (РШМ) как наиболее тяжелого исхода ПВИ составляет 5 % от мирового бремени рака. Хотя вакцинация против вируса папилломы человека продемонстрировала эффективность, ее доступность в России продолжает оставаться невысокой. Поэтому важно оценить другие методы контроля ПВИ. Ряд исследований подтвердили эффективность глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) при терапии заболеваний, ассоциированных с ПВИ, однако в доступной научной литературе не было найдено систематической оценки этих исследований.

**Цель:** исследовать данные об эффективности и безопасности ГМДП в терапии заболеваний и состояний, ассоциированных с ПВИ.

**Материалы и методы.** Использовали подход PRISMA. Был выполнен поиск публикаций в международных научных базах данных: научной электронной библиотеке, Google Scholar, ScienceDirect, библиотеке Кокрейновского сообщества, Pubmed/MEDLINE и в реестрах клинических исследований. Для систематического анализа использовали только полнотекстовые публикации. Оценивали уровень достоверности доказательств и методологическое качество исследований.

**Результаты.** Использовали поисковые запросы «глюкозаминилмурамилдипептид», «глюкозамин L'мурамил дипептид», «N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид», «ГМДП», «Ликопид», «Glucosaminylmuramyl dipeptide», «Glucosamine L' Muramyl dipeptide», «N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide», «GMDP». По результатам скрининга было отобрано 14 полнотекстовых публикаций. На финальном этапе были исключены обзорные статьи с вторичными данными, а также публикации в первоисточниках, вызывающих сомнение, включая прекратившие выпуск издания с неясным статусом рецензирования. В систематический обзор включили 7 публикаций с удовлетворительным методологическим качеством. Согласованными выводами исследований являются следующие: включение ГМДП в

комплексную схему терапии ПВИ к деструктивным (хирургическим) методам лечения приводит к увеличению эффективности терапии и увеличению продолжительности ремиссии; деструкция кондилом в сочетании с курсовым приемом ГМДП более эффективна по сравнению с применением только методов деструкции в качестве монотерапии; ГМДП усиливает выработку цитокинов, оказывающих прямое противовирусное и антипролиферативное действие при ПВИ (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей альфа, гамма-интерферона), приводя к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета (Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, В-лимфоцитов, а также лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, продукции сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM). Высокая безопасность ГМДП подтверждается отсутствием сообщений о нежелательных явлениях.

**Обсуждение.** Рекомендацию по включению ГМДП в комплексную схему терапии ПВИ к деструктивным методам лечения можно отнести к категории сильных рекомендаций. Несовпадение вектора в направлениях российских и зарубежных научных работ может объясняться разницей в доступе к ресурсам и финансировании. Необходима проверка гипотезы о фармакоэкономической выгоде снижения вероятности рецидивов ПВИ после терапии ГМДП.

**Заключение.** Подтверждена высокая эффективность и безопасность ГМДП в составе комплексной терапии ПВИ. Необходимы дальнейшие исследования ГМДП с хорошо спланированным дизайном.

**Ключевые слова:** глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП, папилломавирусная инфекция, ПВИ, вирус папилломы человека, ВПЧ, рак шейки матки, РШМ, генитальные кондиломы, аногенитальные кондиломы, папилломы, папилломатоз, иммунотерапия ВПЧ-инфекции

**Статья поступила:** 18.04.2019; **в доработанном виде:** 24.05.2019; **принята к печати:** 21.06.2019.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Викулов Г.Х., Гомберг М.А., Хрянин А.А. Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):132–154. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154.

## Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review

Alexander D. Makatsariya<sup>1</sup>, Victoria O. Bitsadze<sup>1</sup>, Jamilya Kh. Khizroeva<sup>1</sup>,  
George Kh. Vikulov<sup>2</sup>, Mikhail A. Gomberg<sup>3</sup>, Alexey A. Khryanin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;  
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

<sup>2</sup> People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup> Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology,  
Moscow Healthcare Department; 17 Leninskiy Prospect, Moscow 119071, Russia;

<sup>4</sup> Novosibirsk State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Russia  
52 Krasny Prospect, Novosibirsk 630099, Russia

**Corresponding author:** Alexander D. Makatsariya, e-mail: [gemostasis@mail.ru](mailto:gemostasis@mail.ru)

#### Abstract

**Introduction.** Human papillomavirus infection (HPV-infection) remains one of the most important health problems as it significantly reduces the quality of life and stigmatizes the patients. Also, the prevalence of cervical cancer – the most severe outcome of the HPV-infection is 5 % of the global burden of cancer. Although vaccination against human papillomavirus has been proved efficient, its availability in Russia continues to be limited. Therefore, it is important to review other methods of HPV-infection control. A number of studies have confirmed the efficacy of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) in the treatment of diseases associated with HPV-infection, but no systematic evaluation of these studies has been published in the available literature.

**Aim:** to analyze the data on the efficacy and safety of GMDP in the treatment of diseases and conditions associated with HPV-infection.

**Materials and methods.** We used the PRISMA approach. The search for the relevant publications was conducted in international scientific databases: the Scientific Electronic Library, the Google Scholar, the ScienceDirect, the Cochrane Community Library, the Pubmed/MEDLINE, and clinical research registries. For this systematic analysis, only full-text publications were used. We evaluated the reliability of evidence and the methodological quality of the studies.

**Results.** We used the following search queries: "glucosaminyl-muramyl dipeptide", "glucosamine L'muramyl dipeptide", "H-acetylglucosaminyl-H-acetylmuramyl dipeptide", "GMDP", "Licopid" (both in Russian and English transcriptions). Based on the results of the screening, 14 full-text publications were selected. At the final stage, review articles with secondary data were excluded; also excluded were original articles published in doubtful resources and those with an unclear status of peer reviewing. This systematic analysis includes 7 publications of acceptable methodological quality. Here, we summarize the consistent conclusions derived from these reports: the addition of therapy with GMDP to local (surgical) methods increases the efficacy of treatment and the duration of remission; destruction of condylomas is more effective when combined with the course of GMDP as compared to using the local destruction alone; GMDP enhances the production of cytokines that have a direct antiviral and antiproliferative effect in HPV-infection (interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, gamma-interferon); GMDP causes normalization of cellular and humoral immunity (T-lymphocytes, T-cytotoxic lymphocytes, B-lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, and CD72+ lymphocytes, as well as the production of serum immunoglobulins IgA, IgG, and IgM). A high safety profile of GMDP is evidenced from the absence of reports on adverse events.

**Discussion.** The recommendation for the inclusion of GMDP into a comprehensive treatment for HPV-infection in addition to local interventions is a strong recommendation. The differences between the Russian and international approaches can be explained by the difference in the available resources and funding. We propose to test whether using GMDP for reducing the risk of recurrent HPV-infection is beneficial in terms of pharmacoeconomics.

**Conclusion.** The high efficacy and safety of GMDP in the combined therapy of HPV-infection has been confirmed. Further carefully designed studies on GMDP are needed.

**Key words:** glucosaminylmuramyl dipeptide, GMDP, human papillomavirus infection, human papillomavirus, HPV, cervical cancer, genital condylomas, anogenital condylomas, papillomas, papillomatosis, immunotherapy of HPV-infection

**Received:** 18.04.2019; **in the revised form:** 24.05.2019; **accepted:** 21.06.2019.

#### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation:** Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Vikulov G.Kh., Gomberg M.A., Khryanin A.A. Efficacy and safety of glucosaminylmuramyl dipeptide in treatment of human papillomavirus-associated diseases: a systematic review. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):132–154. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.132-154.

## Введение / Introduction

Глобальная распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) составляет в среднем 11,7 % (95 % доверительный интервал = 11,6–11,7), хотя существуют значительные региональные различия; результаты разных исследований также не всегда соответствуют друг другу [1, 2]. В последнее десятилетие скрининговые мероприятия и вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) радикально изменили перспективы диагностики и профилактики неоплазии шейки матки и других заболеваний, ассоциированных с ПВИ [3, 4]. Тем не менее ПВИ остается одной из основных причин возникновения рака шейки матки (РШМ), особенно в развивающихся странах [5, 6]. ПВИ может вызывать не только РШМ, но и рак влагалища, вульвы, полового члена, ануса и ротоглотки. В США ежегодно диагностируется 35 тыс. новых случаев рака, вызванного ПВИ. В России отсутствует достоверная информация о распространенности ПВИ, но имеется статистика по наиболее грозному ее исходу – РШМ. По данным исследований, проводимых ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», частота инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска в общей популяции в РФ варьирует от 13 до 40 % [7]. В

Российской Федерации РШМ занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований (ЗНО) и 1-е место в структуре смертности от ЗНО у женщин до 45 лет, а также 4-е место по количеству потерянных лет жизни [5]. Только за 10 лет заболеваемость выросла на порядок: с 7,9 на 100 тыс. женского населения в 2002 г. до 17,2 на 100 тыс. в 2012 г. [8]. Ежегодно в РФ регистрируется порядка 15–16 тыс. новых случаев РШМ и более 7 тыс. летальных исходов [7, 8]. Доля бремени рака, вызванного ПВИ, составляет 5 % от мирового бремени рака [9, 10].

На сегодня идентифицированы более чем 300 типов ВПЧ, при этом 25 типов ВПЧ являются канцерогенными, в первую очередь ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59, которые обладают высокой онкогенной активностью [11]. Среди ВПЧ наибольшей канцерогенной способностью отличаются 16 и 18 типы, обуславливая около 70 % случаев развития РШМ [12]. ВПЧ типов 6 и 11 признаны причиной развития генитальных кондилом, также представляющих большую проблему для пациентов, поскольку стигматизируют и снижают их качество жизни [6], а также ассоциированы с большей частотой сочетанных инфекций, включая генитальный герпес и ВИЧ-инфекцию.

ВПЧ отличается от других вирусов тем, что находясь внутриэпителиально, он не распознается антигенпрезентирующими клетками. Репликация и сборка ВПЧ происходят в клетках, которые вскоре будут отторгнуты. Поэтому при инфицировании ВПЧ нет характерных для многих инфекций вирусемии, цитолиза и воспаления. Экспрессия белков Е6 и Е7 высокоонкогенных типов ВПЧ подавляет активацию антигенпрезентативных клеток, блокирует активацию специфических и цитотоксических Т-лимфоцитов [13, 14]. Таким образом, ВПЧ нарушает взаимодействие между Т-клетками и является индуктором иммунной толерантности, уклоняясь от иммунного ответа, запуская программу эвазии ВПЧ, развития дисплазии и РШМ.

В настоящее время в мире имеются 3 вакцины против ВПЧ. Двухвалентная вакцина против ВПЧ предотвращает заражение ВПЧ типов 16 и 18, четырехвалентная вакцина предотвращает заражение ВПЧ типов 16 и 18 (высокого канцерогенного риска), а также типов 6 и 11 (низкого канцерогенного риска, являющихся причиной развития генитальных кондилом). Также разработана девятивалентная вакцина, предотвращающая заражение ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58. В России зарегистрированы только двух- и четырехвалентные вакцины, причем они входят в некоторые региональные календари вакцинации, но их нет в Национальном календаре вакцинации РФ, хотя в течение 10 лет ведутся консультации об их включении. Таким образом, сегодня в России вакцинация против ВПЧ характеризуется слабой доступностью (с финансовой точки зрения) и эффективностью в отношении ограниченного количества типов ВПЧ [15, 16].

Хотя в ходе клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность вакцинации против ВПЧ в профилактике заболеваний и состояний, ассоциированных с вакцинными типами вируса [17–20], поствакцинационный надзор необходим не только для определения эффективности вакцинации против ВПЧ в реальной клинической практике, но и с целью ВПЧ-скрининга, поскольку эффективность в реальном мире может быть существенно отличной от таковой в клинических исследованиях. Несколько исследований подтвердили значительное снижение распространенности вакцинных типов ВПЧ среди вакцинированных [21–23]. Однако данные о влиянии вакцинации на невакцинные типы только начинают появляться [24, 25].

Эпидемиология ВПЧ на фоне массовой вакцинации может иметь разноплановую динамику. Имеется риск увеличения распространенности невакцинных типов ВПЧ, что может привести к увеличению числа случаев рака, вызванных невакцинными типами высокого риска. Предлагаемый механизм замены типа заключается в том, что уменьшение распространенности вакцинного типа ВПЧ создает экологическую нишу, которую могут занимать другие типы ВПЧ. В качестве примера: такая замена описана после начала активного использования пневмококковых вакцин в США

[26]. Однако учитывая, что ВПЧ является генетически стабильным вирусом и типы ВПЧ, по-видимому, действуют независимо друг от друга, вероятность такой замены после введения вакцинации против ВПЧ в календарь вакцинации многими учеными представляется маловероятной. Напротив, существует феномен перекрестной защиты [10, 27]. Поэтому проблемой является доступ населения к вакцинации (в настоящее время расходы на вакцинацию достаточно высоки, бюджет подавляющей части населения РФ не позволяет вакцинироваться против ВПЧ на системной основе), а также контроль невакцинных типов ВПЧ. В связи с тем, что данные по противовирусной терапии ВПЧ-инфекции противоречивы, доступ к вакцинации ограничен, ведется поиск новых молекул, обладающих противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. В связи с указанными причинами определяется необходимость в рассмотрении использования иммуномодуляторов [28, 29].

Одним из иммуномодуляторов является синтезированный в 1989 г. группой ученых ФГБУН «Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» под руководством В.Т. Иванова и Т.А. Андроновой глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – полусинтетический аналог мурамилдипептида. ГМДП является активатором врожденного иммунитета [30]. Он активирует макрофагально-фагоцитарное звено, стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов, является специфическим лигандом NOD2-рецепторов врожденного иммунитета. ГМДП путем активации регуляторного белка транскрипции NF-κB способствует запуску синтеза провоспалительных цитокинов – медиаторов эффекторного противовоспалительного ответа. Фармакологическое действие ГМДП осуществляется посредством усиления выработки ключевых интерлейкинов (IL) Th1-клеточного иммунного ответа (IL-1, IL-6, IL-12), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), гамма-интерферона (IFN-γ), колониестимулирующих факторов. Препарат повышает активность естественных киллерных лимфоцитов [31].

Основными механизмами защиты организма в условиях «уклонения» ВПЧ от иммунного ответа могут быть: наличие антител в цервикальной слизи к основному белку капсида L1 (sIgA) (мукозальный иммунитет); стимуляция клеточных компонентов, участвующих в распознавании и эффекторных реакциях (адаптивный клеточный иммунитет); выработка цитокинов кератиноцитами (врожденный клеточный иммунитет). К цитокинам относятся: трансформирующий фактор роста β (TGF-β), который является элементом обратной регуляции иммунного ответа и прежде всего воспалительной реакции; ФНО-α – один из самых важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов, включая вирусы; интерлейкины (IL-1), которые обеспечивают мобилизацию воспалительного ответа; интерфероны I типа (IFN-α и IFN-β) и IFN-γ, оказывающие цитопатический эффект и поляризацию

Тн-иммунного ответа. Цитокины ингибируют пролиферацию как нормальных, так и ВПЧ-трансформированных кератиноцитов и экспрессию генов ВПЧ, включая ранние гены Е6 и Е7, оказывая таким образом прямое противовирусное и антипролиферативное действие при ПВИ [32, 33].

В контексте патогенетического действия на ПВИ, ГМДП усиливает выработку важнейших цитокинов, оказывающих прямое противовирусное и антипролиферативное действие при ПВИ: IL-1, ФНО- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  [31, 32].

ГМДП применяется у взрослых в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитными состояниями и иммунной дисфункцией, а также при инфекциях, передающихся половым путем (ПВИ, герпесвирусные инфекции, хронический трихомониаз); при ПВИ рекомендованы дозировки по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней [31].

**Цель:** исследование данных об эффективности и безопасности ГМДП в терапии заболеваний и состояний, ассоциированных с ПВИ.

## Материалы и методы / Materials and methods

Исследовали все источники научной информации, откуда можно было отобрать для дальнейшего анализа сведения о результатах клинических исследований эффективности и безопасности ГМДП при терапии заболеваний и состояний, ассоциированных с ПВИ. Не было ограничений по глубине поиска, т. е. в качестве приемлемых рассматривали все источники до 26.03.2019. При селекции учитывали язык публикации – только публикации на русском и английском языках принимали в качестве приемлемых к рассмотрению на следующих этапах анализа; публикации на иных языках исключали, поскольку в условиях ограниченных ресурсов авторы обзора не имели возможности выполнять перевод. Приемлемыми признавали отчеты о клинических исследованиях, оригинальные и обзорные статьи в рецензируемых научных журналах, публикации в сборниках тезисов конференций, а также патенты. Публикации научно-популярного характера и статьи в нерецензируемых изданиях не учитывали.

Поиск осуществляли путем введения поисковых запросов на русском и английском языках в научной электронной библиотеке (НЭБ) [elibrary.ru](http://elibrary.ru), поисковой системе по полным текстам научных публикаций Гугл Академия (англ. – Google Scholar, США). В поисковой системе по рецензируемым журналам, статьям и монографиям ScienceDirect (Elsevier, Нидерланды), библиотеке Кокрейновского сообщества (Cochrane, Великобритания) и базе данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) и Национальной медицинской библиотеки США Pubmed/MEDLINE вводили только поисковые запросы на английском языке. Также осуществляли поиск информации о

научных исследованиях в поисковых системах Яндекс (Россия), Гугл (США), в российском Реестре выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов и в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov. Целью поиска было идентифицировать финализированные отчеты с результатами исследований, поэтому при использовании поисковых систем ограничивались типом файлов pdf.

Также был направлен запрос с просьбой о предоставлении публикаций в рецензируемых журналах и копий отчетов с результатами клинических исследований ГМДП в терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний и состояний в компанию-производитель лекарственного препарата с действующим веществом ГМДП, поскольку ранние исследования могли не быть доступны в базах данных в сети интернет.

Два исследователя независимо друг от друга в ручном режиме просматривали выдачу поисковых запросов и отбирали публикации с результатами клинических исследований ГМДП при терапии заболеваний и состояний, ассоциированных с ПВИ. При разногласиях относительно включения/невключения публикации в систематический обзор привлекался третий исследователь, таким образом решение принималось большинством голосов.

Только полнотекстовые публикации использовали для систематического анализа. Если не удавалось получить полный текст публикации, резюме (абстракты) не принимали во внимание, даже если они соответствовали тематике систематического обзора.

Уровень достоверности доказательств и методологическое качество исследований оценивали в соответствии с Приказом Минздрава России от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» [34].

При синтезе данных учитывали дизайн, исследуемую нозологию, конечные точки, назначенную терапию и результаты, включая эффективность и безопасность.

## Результаты / Results

### Отбор исследований

Использовали поисковые запросы на русском языке: «глюкозаминилмурамилдипептид», «глюкозамин L'мурамил дипептид», «N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид», «ГМДП», «Ликопид» (торговое наименование оригинального лекарственного препарата с активным действующим веществом – ГМДП, поскольку не было идентифицировано ни одного генерического лекарственного препарата). На английском языке поиск осуществляли по следующим поисковым запросам: «Glucosaminylmuramyl dipeptide», «Glucosamine L'Muramyl dipeptide», «N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide», «GMDP».

В базе данных Pubmed/MEDLINE было идентифицировано 58 публикаций российских и зарубежных авторов. Первая публикация датирована 1985 годом, последняя – 2017 годом. Большую часть составляют публикации экспериментальных исследований. В последние годы исследования направлены на изучение потенциала ГМДП как адьюванта [35–37] и изучение его цитотоксического эффекта [38–41]. Клинические исследования в основном посвящены ГМДП в составе комбинированной терапии эрадикации *Helicobacter Pylori* [42, 43], профилактики и терапии острой респираторной вирусной инфекции у взрослых и детей [44], а также при герпесвирусных инфекциях.

В базе ScienceDirect содержится 31 публикация 1989–2019 гг. с упоминанием ГМДП. В основном публикации дублируют другие международные базы данных, хотя встречаются и уникальные статьи, преимущественно последних лет [45]. В основном это публикации результатов исследований *in vitro* и *in vivo*, а также обзорные публикации.

В Гугл Академия индексируется 276 публикаций на русском и английском языках, первая публикация – в 1989 г. [46], последняя – в 2019 г. [47]. Большее количество публикаций в этом источнике объясняется тем, что здесь представлено больше научных изданий, а также дублированием ряда публикаций на русском и английском языках, поскольку Гугл Академия является агрегатором данных из различных источников.

В Кокрейновской библиотеке идентифицировано одно рандомизированное контролируемое исследование пероральной терапии ГМДП с целью уменьшения лейкопении и тромбоцитопении у пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию [48]. Пациенты с некурабельным метастатическим раком молочной железы были рандомизированы в группы использовавших ГМДП или плацебо в течение 6 дней в дополнение к терапии митомцином, митоксантроном и метотрексатом, и наблюдались в течение 28 дней. Лечение ГМДП статистически значимо в сравнении с плацебо снижало неблагоприятные эффекты химиотерапии на абсолютное количество лейкоцитов и уменьшало процент пациентов с лейкопенией и тромбоцитопенией. Работ по терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний найдено не было.

В базе НЭБ найдено 232 публикации. Первая публикация датирована 1999 годом [49], последние публикации вышли в 2018 г. [50–56]. Более поздняя дата наиболее ранней публикации по сравнению с международными базами данных определяется тем, что база НЭБ была создана в 1999 г. и начала работу с русскоязычными публикациями с 2005 г., поэтому ранние публикации, как правило, там не представлены. Этим объясняется необходимость использования других источников для отбора научных публикаций на русском языке – обращений к исследователям и производителю, ручной поиск в поисковых системах.

Четыре публикации, недоступные в базах данных, были предоставлены по запросу компанией-произво-

дителем. Еще 4 публикации были идентифицированы в пристатейных списках литературы, затем найдены с использованием ручного поиска в поисковых системах [57–60].

В российском Реестре выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов найдены 3 продолжающихся исследования. Одно из них рандомизированное, открытое двухпериодное перекрестное исследование фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Ликопид® таблетки диспергируемые, 0,5 мг (АО «Пептек», Россия) и препарата Ликопид® таблетки, 1 мг (АО «Пептек», Россия) у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак [61]. Два других исследования – исследования первой фазы новых форм ГМДП с целью изучения безопасности, переносимости и фармакокинетики на здоровых добровольцах [62, 63]. В реестре ClinicalTrials.gov не было идентифицировано ни одного продолжающегося или завершенного клинического исследования ГМДП. Таким образом, в базах данных клинических исследований не было найдено исследований терапии ГМДП при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях.

Всего идентифицировано 610 источников (рис. 1). Были исключены дублирующие публикации, в качестве которых принимали публикации одной и той же статьи, полученные из разных источников. При этом приоритетным считали тот источник, где был доступен полнотекстовый вариант статьи. Если полнотекстовый вариант нигде не был доступен, дубликаты удаляли в произвольном порядке, поскольку на следующем этапе скрининга в любом случае отбирали только полнотекстовые публикации. После исключения дублирующих публикаций осталось 283 первоисточника, включая рандомизированные двойные слепые исследования, подтверждающие клиническую эффективность и безопасность Ликопида (ГМДП).

На следующем этапе скрининга были исключены публикации с результатами экспериментальных исследований, результатами исследований на здоровых добровольцах, результатами исследований эффективности и безопасности при других нозологиях (острая респираторная вирусная инфекция, хронические рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, острые и хронические гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей, герпетическая инфекция и т. п.). Также были исключены публикации, в которых по результатам ручного скрининга было выявлено отсутствие значимой информации о роли ГМДП в терапии ПВИ, например, статьи с вторичными ссылками в разделе «Обсуждение».

По результатам скрининга было отобрано 14 полнотекстовых публикаций, в которых приведены сведения об эффективности и безопасности ГМДП при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях и состояниях [55–60, 64–71].

На финальном этапе были исключены обзорные статьи с вторичными данными, а также публикации в



Рисунок 1. Блок-схема отбора публикаций.

Figure 1. Flow-chart of the publication-selecting process.

первоисточниках, вызывающих сомнение, включая прекратившие выпуск издания с неясным статусом рецензирования. Таким образом, в систематический обзор включили 7 публикаций результатов сравнительных исследований с приемлемым качеством с точки зрения доказательной медицины: О.Н. Иванова с соавт. [55], В.Ф. Долгушина с соавт. [64], И.Б. Манухин с соавт. [66], Б.В. Пинегин с соавт. [60, 68], М.Р. Рахматуллина и И.А. Нечаева [69], У.В. Столярова с соавт. [70]. Из них 4 представляют собой проспективные сравнительные открытые исследования, 2 – плацебо-контролируемые исследования, 1 – двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Два исследования были выполнены среди детей различных возрастных групп (табл. 1).

При оценке методологического качества работ отмечено, что только в одном исследовании описан принцип рандомизации (динамическая рандомизация) [64]. В остальных публикациях либо не было сведений, проводилась ли рандомизация, либо содержалась информация о типе исследования с рандомизацией, но процедура рандомизации описана не была. Дизайн большинства исследований предполагал в качестве основной конечной точки исчезновение клинических проявлений ПВИ в результате терапии, что с точки зрения методологии является исходом, имеющим наибольшее значение для пациентов и медицинского сообщества [55, 60, 68, 70]. В исследованиях последних лет подтверждение наличия ВПЧ получали объективным молекулярно-биологическим методом – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [55, 69, 70]. В одном исследовании методом ПЦП верифицировали и элиминацию вируса [70]. В настоящее время

ПЦР – рутинный метод и «золотой стандарт» лабораторной диагностики ВПЧ-инфекции, но он стал широко применяться в России позже, чем были предприняты первые исследования ГМДП. Поэтому отсутствие объективного подтверждения наличия или элиминации ПВИ методом ПЦР было признано не считать основанием для исключения из анализа. Во всех работах лабораторными методами оценивали состояние клеточного и гуморального иммунитета до и после терапии. Важно отметить, что в 4 рассматриваемых исследованиях оценивали и вероятность рецидивов в срок до 1 года после терапии [60, 66, 68, 70], что также свидетельствует о методологическом качестве дизайна. В целом, методологическое качество всех семи включенных в систематический обзор исследований было расценено как удовлетворительное.

#### Оценка эффективности

В.Ф. Долгушина с соавт. (2009) выполнили проспективное, сравнительное рандомизированное контролируемое открытое исследование комбинированной медикаментозной терапии хронического цервицита, ассоциированного с ПВИ [64]. Целью исследования было изучение клинико-иммунологической эффективности комбинированной терапии с использованием ГМДП. В исследовании участвовало 68 женщин с ПВИ, которые были рандомизированы в 2 группы, однородных по возрасту, экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическому анамнезу, а также по характеру воспалительного процесса. В одну группу вошли 23 женщины, получавшие только базисную терапию, во вторую – 25 женщин, получавшие базисную терапию и ГМДП. Базисная терапия включала

**Таблица 1.** Данные клинических исследований, вошедших в систематический обзор.  
**Table 1.** Data from clinical studies included in the systematic review.

Исследование	Год	Количество пациентов	Дизайн	Исследуемая нозология	Конечные точки	Терапия	Результат
Долгушина В.Ф. [61]	2009	48	Проспективное, сравнительное, рандомизированное, контролируемое, открытое	Хронический цервицит, ассоциированный с ПВИ	Основной критерий эффективности – элиминация ВПЧ (все женщины протестированы на наличие ДНК ВПЧ через 12 недель после лечения). Дополнительные конечные точки: общее количество лейкоцитов и процент жизнеспособных клеток в цервикальном секрете; лизосомальная, НСТ- и фагоцитарная активность нейтрофилов	Антибиотики тетрациклинового ряда (доксициклин) или макролиды (азитромицин) с последующим восстановлением биоценоза нижнего отдела гениталий; затем криодеструкция шейки матки в первую фазу менструального цикла. После чего только больную основную группы назначали энтранально Ликопид по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней	В группе комплексной терапии с Ликопидом элиминация вируса ВПЧ у 92 % пациенток, в группе сравнения – у 78,3 %. Статистически значимые различия между основной группой по отношению к группе, пролеченной без ГМДП; по отношению к показателям до лечения по следующим показателям: общее количество лейкоцитов, жизнеспособные лейкоциты, активность фагоцитоза нейтрофилов, лизосомальная активность нейтрофилов
Иванова О.Н. [52]	2018	50 (дети 9–12 лет)	Проспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	ПВИ, папилломы различной локализации	Клиническое проявление папиллом; показатели клеточного и гуморального иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD22+, IgA, IgG, IgM, IgE)	Комбинация противовирусного препарата инозин пранобекс в дозе 250 мг (½ таблетки) 3 раза в день в течение 10 дней и далее ГМДП в дозе 1 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки 10 дней. Курс терапии через 1 мес повторили еще 1 раз	По окончании второго курса терапии клинических проявлений папиллом не было отмечено ни у одного из детей. Нормализовался ряд показателей достоверное гуморального иммунитета: отмечалось достоверное повышение содержания CD19+, CD16+, увеличение концентрации IgA
Манухин И.Б. [63]	2005	100	Проспективное, сравнительное, плацебо-контролируемое	ПВИ шейки матки	Клинические проявления ПВИ; показатели клеточного иммунитета (Т-лимфоциты, Т-супрессоры, В-клетки, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, IgA, IgG, IgM)	<p><b>1 группа</b> – 40 женщин, которым была проведена лазеровапоризация + Ликопид в дозе 10 мг через 7 дней после деструкции в течение 10 дней (курсовая доза – 100 мг), из них – 10 с плацебо;</p> <p><b>2 группа</b> – 40 женщин, которым применили сочетание лазеровапоризации и прием Ликопида через 7 дней после деструкции в дозе 20 мг в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг); из них – 10 с плацебо;</p> <p><b>3 группа</b> – 20 женщин с обширным кондиломатозом шейки матки. Они получили Ликопид до деструктивного лечения в дозе 20 мг/сут в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг), затем лазеродеструкцию патологического очага, после чего через 14 дней – местное применение Ликопида в виде вагинальных свечей, содержащих 10 мг препарата</p>	<p><b>1 группа:</b> через 2 мес средние показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+ имели умеренную тенденцию к увеличению, IgA, IgM, IgG оставались практически на том же уровне. Через 12 мес показатели возросли к исходному уровню.</p> <p><b>2 группа:</b> через 2 мес отмечено достоверное увеличение количества общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров; значительное увеличение количества естественных киллеров, В-клеток и иммунорегуляторного индекса. В уровнях иммуноглобулинов значимых изменений не выявлено.</p> <p><b>3-я группа:</b> через 2 мес после лечения повышались основные показатели клеточного иммунитета до нормальных значений, но при контрольном обследовании через 6 и 12 мес явления иммуносупрессии возобновились. При анализе результатов лечения спустя 6 и 12 мес в группах 1 и 2 выявлены рецидивы – 8,3 % в 1-й группе и 3,6 % – во 2-й группе. Среди получивших только лазеродеструкцию (плацебо-контролируемые пациентки) рецидивы выявлялись гораздо чаще (66,6 % – в 1-й группе, 60 % – во 2-й). Полученные данные демонстрируют гораздо более эффективное воздействие Ликопида в курсовой дозе 200 мг</p>

Таблица 1 (продолжение). Данные клинических исследований, вошедших в систематический обзор.

Table 1 (continuation). Data from clinical studies included in the systematic review.

Исследование	Год	Количество пациентов	Дизайн	Исследуемая нозология	Конечные точки	Терапия	Результат
Пинегин Б.В. [65]	1994	70	Перспективное, сравнительное, плацебо-контролируемое	ПВИ шейки матки	Клинические проявления ПВИ; показатели клеточного иммунитета (лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD4+, CD5+, CD16+, В-клетки, IgA, sigA, IgG, IgM, IgD)	ГМДП и плацебо назначали по 0,001 г 1 раз в день в течение 10 дней; после курса ГМДП на 4–5 день менструального цикла – лазерная вапоризация измененного эпителия	Полное клиническое выздоровление наблюдалось у 90 % женщин из группы ГМДП + лазерная вапоризация и у 65 % из группы плацебо + лазерная вапоризация. После лечения ГМДП у большинства положительных клиническим эффектом нормализовались показатели как системного, так и местного иммунитета (увеличилось число CD4+, CD3+, Т-лимфоцитов; повысился уровень sigA и IgA в слизи цервикального канала)
Пинегин Б.В. [57]	1997	30	Перспективное, сравнительное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	ПВИ шейки матки	Клинические проявления ПВИ; субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4+, CD5+, CD8+, CD16+, CD25+, HLA-DR, иммунореактивный инсулин – ИРИ), уровни IgA, sigA, IgM, IgD, IgE, IgG в слизи цервикального канала	ГМДП и плацебо назначали по 10 мг 1 раз в день 3-х курсами по 6 дней с двухнедельным перерывом между ними	У 40 % женщин из группы ГМДП наблюдалось полное выздоровление, у 33,3 % – положительная динамика; у 26,7 % – без динамики. Различия с большими, получавшими плацебо, были статистически значимы. В группе получавших ГМДП отмечено статистически значимое увеличение уровня CD8+, IgM и IgG в цервикальной слизи
Рахматуллина М.Р. [66]	2009	60 (дети 14–15 лет)	Перспективное, сравнительное, контролируемое, открытое	ПВИ-инфекция (аногенитальные папилломы)	Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови: В-клетки (CD3–CD19+) Т-клетки (CD3+CD19–) Т-хелперы (CD3+CD4+) Т-цитотоксические (CD3+CD8+) Т-NK (CD3+CD16+CD56+) Т-активированные (CD3+HLA-DR+) NK-клетки (CD3+CD16+CD56–) Th/Тсyt Т+В+NK Th+Тсyt	ГМДП в дозе 2 мг в день 3-х курсами по 6 дней с двухнедельным перерывом между ними	У пациентов, получавших ГМДП, продемонстрировано его стимулирующее влияние на активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) (различия статистически значимы) и NK-клетки (CD3+CD16+CD56–), что может обуславливать его положительный клинический эффект при лечении данной патологии
Стоярова У.В. [67]	2014	56	Перспективное, сравнительное, открытое, в параллельных группах	ПВИ шейки матки	Клинические проявления ПВИ; выявление ДНК ВПЧ методом ПЦР; показатели нейтрофильного и гуморального звеньев иммунитета (лейкоциты, нейтрофилы, IgA, IgG, IgM)	Основная группа: Солковагин для деструкции патологических очагов и ГМДП, начиная с 8–10 дня после деструкции патологических очагов на шейке матки, по 1 таблетке (10 мг) внутрь в течение 10 дней	У 100 % пациенток группы с терапией ГМДП не определялись визуально кондиломы и участки ацетобелого эпителия; не выявлено ДНК вируса методом ПЦР через 6–8 недель; не было рецидивов роста кондилом при контрольном осмотре через 1 год. У пациенток группы сравнения: участки ацетобелого эпителия выявлялись в 32,1 % случаев, ДНК вируса методом ПЦР – у 10,7 %. Рецидивы через 1 год были выявлены у 7,1 %. В группе ГМДП статистически значимо в сравнении с показателями до начала исследования увеличилось число лейкоцитов, доля сегментоядерных нейтрофилов, содержание IgA, IgG, IgM. В группе сравнения значимых изменений не было

антибиотики тетрациклинового ряда (доксциклин) или группы макролидов (азитромицин), препараты для восстановления биоценоза нижнего отдела гениталий, после чего проводили криодеструкцию шейки матки в I фазу менструального цикла. Пациенткам основной группы назначали ГМДП (Ликопид®) по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Контрольную группу составили 20 женщин, у которых при клиническом, кольпоскопическом, морфологическом и молекулярно-биологическом исследованиях не были выявлены изменения в шейке матки. Послеоперационный контроль эпителизации шейки матки проводили через 4, 8 и 12 нед после криовоздействия. Основным критерием эффективности проводимой комплексной терапии была элиминация ВПЧ. С этой целью все женщины были обследованы на наличие ДНК ВПЧ через 12 нед после проведенного лечения.

При контрольном обследовании на наличие ДНК ВПЧ в цервикальном канале через 3 мес после лечения установлено, что в группе без ГМДП ДНК вируса обнаружена у 21,7 % пациенток, т. е. эффективность составила 78,3 %; в основной группе эффективность была 92 %.

Иммунологические показатели цервикальной слизи у женщин, получавших только базисную терапию без ГМДП, имели тенденцию к нормализации, однако достоверных различий до и после лечения обнаружено не было. У пациенток, использовавших ГМДП, наблюдали статистически значимое уменьшение общего количества лейкоцитов и числа живых клеток в цервикальном секрете, отмечали повышение активности и интенсивности фагоцитоза, показатели спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов достоверно снижались после проведенного лечения, а также уменьшалась лизосомальная активность нейтрофилов по сравнению с ее уровнем до лечения (табл. 2).

Авторы исследования сделали заключение, что использование ГМДП в комплексном лечении хронического цервицита, ассоциированного с ПВИ, повышает эффективность проводимой терапии, приводит к эрадикации ВПЧ в 92 % случаях. Со стороны клеточных факторов местной противoinфекционной защиты у женщин, получавших иммунокорректирующую терапию, по сравнению с больными, которым проводили только базисную терапию, зарегистрировано более выраженное снижение общего числа лейкоцитов и числа жизнеспособных клеток, а также повышение активности фагоцитоза нейтрофилов цервикальной слизи.

Два клинических исследования были выполнены среди детской популяции. О.Н. Иванова с соавт. (2018) в проспективном сравнительном контролируемом открытом исследовании с участием 50 детей в возрасте 9–12 лет изучили особенности иммунитета, а также эффективность комбинированной терапии препаратами инозин пранобекс и ГМДП у детей с множественными папилломами [55]. Основную группу составляли 30 детей с множественными папилломами различной локализации; удаление папиллом приводило к реци-

диву. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых детей. Обе группы были сопоставимы по возрасту. Родители всех детей в обязательном порядке подписывали добровольное информированное согласие. У всех детей основной группы методом ПЦР верифицирована ДНК ВПЧ типов 1, 2, 3, 4, 10. Детям обеих групп проведено обследование иммунного статуса (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, IgA, IgG, IgM, IgE). Для лечения применяли препарат инозин пранобекс в дозе 250 мг (½ таблетки) 3 раза в день в течение 10 дней и далее ГМДП в дозе 1 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки 10 дней. Курс терапии через 1 мес повторяли еще 1 раз. По окончании второго курса терапии клинических проявлений папиллом не было отмечено ни у одного из пациентов основной группы. Через 3 мес после второго курса было проведено иммунологическое исследование. Комбинированная терапия привела к нормализации ряда показателей клеточного и гуморального иммунитета: отмечали повышение содержания CD19+ и CD16+ лимфоцитов, увеличение продукции иммуноглобулина IgA, а также отсутствие появления новых папиллом.

М.Р. Рахматуллина и И.А. Нечаева (2009) выполнили проспективное сравнительное контролируемое открытое исследование с участием 60 подростков 14–15 лет [69]. В основную группу вошли 30 детей (23 девочки и 7 мальчиков) с проявлениями ПВИ в аногенитальной области (аногенитальные папилломы). Диагноз подтверждался обнаружением ДНК ВПЧ методом ПЦР. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. ГМДП назначали в дозе 2 мг в сутки в течение 6 дней, курс лечения повторяли трехкратно с двухнедельным перерывом. С целью изучения эффективности применения ГМДП было проведено сравнительное исследование субпопуляционного состава лимфоцитов крови до и через 3 нед после лечения. Следует отметить, что в рамках данного исследования не изучалось влияние терапии на исход заболевания в части клинических проявлений. Выявлено статистически значимое стимулирующее влияние ГМДП на активированные Т-лимфоциты с фенотипом CD3+HLA-DR+ и тенденция к стимуляции НКТ-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD16+CD56-, что по мнению авторов может обуславливать его положительный клинический эффект при лечении ПВИ.

В целом, эти 2 исследования демонстрируют эффективность ГМДП в режиме монотерапии у детей с ПВИ, сопровождающейся различными клиническими проявлениями и характеризующейся различной локализацией, что открывает возможность использования данной схемы в популяции детей и подростков.

У.В. Столярова с соавт. (2014) изучили терапию ГМДП после химической деструкции очагов ПВИ шейки матки в проспективном, сравнительном открытом исследовании в параллельных группах [70]. Под наблюдением находились 2 группы пациенток в возрасте от 18 до 45 лет с ПВИ гениталий. Всего наблюдалось 56 женщин (по 28 в каждой группе). Диагноз подтвер-

Эффективность и безопасность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении заболеваний, ассоциированных с вирусом папилломы человека: систематический обзор

**Таблица 2.** Содержание лейкоцитов и функциональная активность нейтрофилов в цервикальной слизи у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с ПВИ, до и после лечения ( $M \pm m$ ) [64].

**Table 2.** Leukocyte counts and neutrophil functional activities in the cervical mucus of women with chronic cervicitis associated with HPV-infection before and after the treatment ( $M \pm m$ ) [64].

Показатели Parameters	I группа, базисная терапия Group I, Basic therapy (n = 23)		II группа, базисная терапия + ГМДП Group II, Basic therapy + GMDP (n = 25)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$ Total number of leukocytes, $\times 10^9/l$	9,41 $\pm$ 0,42	7,54 $\pm$ 0,19	9,49 $\pm$ 0,42	5,89 $\pm$ 0,31*#
Жизнеспособные лейкоциты, % Viable leukocytes, %	52,28 $\pm$ 3,73	47,65 $\pm$ 0,77	55,83 $\pm$ 2,96	45,84 $\pm$ 3,17
Жизнеспособные лейкоциты, $\times 10^9/л$ Viable leukocytes, $\times 10^9/l$	4,28 $\pm$ 0,48	3,61 $\pm$ 0,14	4,13 $\pm$ 0,35	2,72 $\pm$ 0,28*#
Активность фагоцитоза нейтрофилов, % Neutrophil phagocytic activity, %	43,8 $\pm$ 2,0	45,73 $\pm$ 0,94	45,91 $\pm$ 2,11	52,24 $\pm$ 0,95*#
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, усл. ед. Neutrophil phagocytic activity, a. u.	1,53 $\pm$ 0,15	1,69 $\pm$ 0,80	1,65 $\pm$ 0,16	1,69 $\pm$ 0,38
Фагоцитарное число Phagocytic number	3,18 $\pm$ 0,23	3,19 $\pm$ 0,30	3,71 $\pm$ 0,27	3,29 $\pm$ 0,11
НСТ-тест спонтанный, % NBT test spontaneous, %	49,64 $\pm$ 2,09	35,22 $\pm$ 1,69	46,00 $\pm$ 3,52	35,72 $\pm$ 2,32*
НСТ-тест спонтанный, усл. ед. NBT test spontaneous, a. u.	0,73 $\pm$ 0,06	0,41 $\pm$ 0,02	0,64 $\pm$ 0,06	0,48 $\pm$ 0,04*
НСТ-тест индуцированный, % NBT test induced, %	63,36 $\pm$ 3,23	50,6 $\pm$ 0,68	54,91 $\pm$ 2,84	49,96 $\pm$ 2,83*
НСТ-тест индуцированный, усл. ед. NBT test induced, a. u.	0,91 $\pm$ 0,08	0,69 $\pm$ 0,01	0,81 $\pm$ 0,07	0,66 $\pm$ 0,05*
Функциональный резерв нейтрофилов Functional reserve of neutrophils	1,35 $\pm$ 0,06	1,69 $\pm$ 0,11	1,53 $\pm$ 0,10	1,42 $\pm$ 0,08
Лизосомальная активность нейтрофилов, усл. ед. Lysosomal activity of neutrophils, a. u.	233,30 $\pm$ 18,22	161,60 $\pm$ 6,72	273,60 $\pm$ 22,45	138,4 $\pm$ 8,19*#

**Примечание:** \* различия статистически значимы при сравнении внутри группы; # различия статистически значимы по сравнению с I группой после лечения; ПВИ – папилломавирусная инфекция; ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид.

**Note:** \* differences are statistically significant when compared within the group; # differences are statistically significant compared with group I after treatment; HPV-infection – human papillomavirus infection; GMDP – glucosaminylmuramyl dipeptide.

ждался выявлением кондилом при визуальном осмотре, кольпоскопии и выявлением ДНК ВПЧ при проведении ПЦР. С целью деструкции патологических очагов на шейке матки в обеих группах применяли препарат Солковагин (раствор для местного применения). В основной группе применяли ГМДП, начиная с 8–10 дня после деструкции, по 1 таблетке (10 мг) внутрь в течение 10 дней. Больным основной группы до и через 3 нед после окончания приема ГМДП выполнялась оценка состояния фагоцитарного и гуморального (уровень иммуноглобулинов сыворотки крови) звеньев иммунной системы. У всех пациенток, получавших терапию ГМДП, кондиломы и участки ацетобелого эпителия визуально не определялись; также не было выявлено ДНК вируса методом ПЦР через 6–8 нед, что указывает на подавление репликации ВПЧ; не было рецидивов роста кондилом при контрольном осмотре

через 1 год. У пациенток группы сравнения участки ацетобелого эпителия выявлялись в 32,1 % случаев; у 10,7 % из них определялась ДНК ВПЧ методом ПЦР; через 1 год у 7,1 % были выявлены рецидивы. В группе получавших ГМДП статистически значимо в сравнении с показателями до начала исследования увеличивалось число лейкоцитов, доля сегментоядерных нейтрофилов, содержание сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM (табл. 3). При этом в группе сравнения значимых различий не было.

У.В. Столярова с соавт. по результатам исследования сделали вывод о том, что сочетанное применение деструктивных методов и системной иммуномодулирующей терапии показывает высокую эффективность при лечении ПВИ гениталий. Назначение иммуномодуляторов рекомендовано после иммунологического обследования. Ввиду того, что характерна хроническая

**Таблица 3.** Параметры нейтрофильного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с ПВИ шейки матки, получавших терапию ГМДП после химической деструкции очагов (основная группа) и без таковой (группа сравнения) [70].

**Table 3.** Parameters of neutrophilic and humoral immunity in patients with cervical HPV-infection treated with GMDP after chemical destruction of the foci (main group) and without it (comparison group) [70].

Показатели Parameters	Основная группа Main group (n = 28)		Группа сравнения Comparison group (n = 28)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л Leukocytes, × 10 <sup>9</sup> /l	4,3 ± 0,8	5,1 ± 0,9*	4,2 ± 0,8	4,4 ± 0,6
Нейтрофилы, × 10 <sup>9</sup> /л Neutrophils, × 10 <sup>9</sup> /l	2,45 ± 0,90	3,1 ± 1,0	2,34 ± 0,50	2,5 ± 0,8
Сегментоядерные, % Segmented, %	51,8 ± 7,0	56,6 ± 8,0*	49,6 ± 7,0	50,2 ± 8,0
Палочкоядерные, % Stab, %	9,5 ± 3,0	6,2 ± 1,0*	9,4 ± 2,0	8,2 ± 2,0
IgA, г/л IgA, g/l	1,23 ± 0,40	2,22 ± 0,60*	1,25 ± 0,40	1,22 ± 0,60
IgG, г/л IgG, g/l	10,2 ± 3,0	12,0 ± 5,2*	9,2 ± 2,2	10,0 ± 3,5
IgM, г/л IgM, g/l	1,32 ± 0,50	2,12 ± 0,90*	1,35 ± 0,50	1,22 ± 0,60

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – различия статистически значимы внутри группы; ПВИ – папилломавирусная инфекция; ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид.

**Note:** \*  $p < 0.05$  – the differences are statistically significant within the group; HPV-infection – human papillomavirus infection; GMDP – glucosaminylmuramyl dipeptide.

ВПЧ-инфекция с рецидивами, необходимо наблюдение пациенток на протяжении не менее 1 года. Кроме того, необходимо проведение контрольной кольпоскопии и ПЦР-диагностики, что соответствует международным и российским клиническим рекомендациям. При этом комбинированное лечение ВПЧ-инфекции гениталий является наиболее оправданным и адекватным методом.

И.Б. Манухин с соавт. (2005) в ходе проспективного сравнительного плацебо-контролируемого исследования с участием 100 пациенток репродуктивного возраста изучили комплексное лечение пациенток с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки [66]. Пациенты были распределены в 3 группы. Первую группу составили 40 женщин, которым была проведена комплексная терапия (лазеровапоризация + ГМДП в дозе 10 мг через 7 дней после деструкции в течение 10 дней, курсовая доза – 100 мг); из них – 10 с плацебо. Во вторую группу были включены 40 пациенток, у которых применили сочетание лазеровапоризации и прием ГМДП через 7 дней после деструкции в дозе 20 мг в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг); из них – 10 с плацебо. Наконец, в третью группу включили 20 женщин с обширным кондиломатозом шейки матки. Эта группа больных получала ГМДП до деструктивного лечения в дозе 20 мг в сутки в течение 10 дней (курсовая доза – 200 мг), затем – лазерную деструкцию патологического очага, после чего через 14 дней – местное применение ГМДП в виде вагинальных суппозиториях, содержащих 10 мг действующего вещества.

Диагноз ПВИ шейки матки тщательно подтверждали: исследователи выполняли расширенную кольпоскопию, подтверждали с помощью цитологического исследования соскоба с патологически измененного участка эпителия шейки матки и морфологического исследования прицельно взятого биоптата. Для исключения возможной сопутствующей герпетической и хламидийной инфекции проводили соответственно вирусологическое обследование серологическим и экспресс-методом с иммуноферментной тест-системой, методом иммунофлуоресцентной микроскопии с использованием моноклональных антител, окрашенных флуоресцеином. Также оценивали показатели клеточного и гуморального иммунитета, включая Т-лимфоциты, Т-цитотоксические лимфоциты, В-лимфоциты с фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+, а также продукцию сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM.

У пациенток с ограниченными проявлениями инфекции (**табл. 4**) максимальный эффект был достигнут во второй группе (93,3 %) при использовании ГМДП в курсовой дозе 200 мг, тогда как в первой группе полное выздоровление было у 76,7 % пациенток, в третьей группе – у 75 %. Следует отметить, что после проведения только лазеродеструкции (без ГМДП) эффективность лечения составила в первой группе 60 %, во второй группе – 50 %.

В ходе иммунологического обследования через 2, 6 и 12 мес после окончания курса лечения продемонстрировано изменение количества общего содержания Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов,

Таблица 4. Результат комплексного лечения больных ПВИ с применением ГМДП [66].

Table 4. The result of the GMDP-supplemented treatment in patients with HPV-infection [66].

Результат лечения Treatment outcome	Группы пациенток Groups n (%)			Плацебо 1 группа / 2 группа Placebo Group I / Group II
	1	2	3	n (%) / n (%)
Полное выздоровление Full recovery	23 (76,7 %)	28 (93,3 %)	15 (75 %)	6 (60%) / 5 (50 %)
Положительная динамика Positive development	7 (23,3 %)	2 (7,7 %)	5 (25 %)	2 (20 %) / 3 (30 %)
Отсутствие эффекта No effect	0	0	0	2 (20 %) / 2 (20 %)

**Примечание:** ПВИ – папилломавирусная инфекция; ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид.

**Note:** HPV-infection – human papillomavirus infection; GMDP – glucosaminylmuramyl dipeptide.

натуральных киллеров, В-лимфоцитов и продукции иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG. Так, в первой группе больных, получивших за курс терапии 100 мг ГМДП, через 2 мес средние показатели CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ и CD72+-лимфоцитов имели умеренную тенденцию к увеличению, значения иммунорегуляторного индекса и уровни IgA, IgM, IgG оставались практически без существенной динамики. Через 6 мес отмечено уменьшение этих показателей, а через 12 мес они возвращались к исходному уровню. Во второй группе пациенток, получивших ГМДП в курсовой дозе 200 мг, выявлен более выраженный и длительный иммуностимулирующий эффект препарата: через 2 мес установлено статистически значимое увеличение количества общего содержания Т-лимфоцитов, CD4+Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, значительное увеличение количества естественных киллеров, В-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса. В содержании сывороточных иммуноглобулинов значимых изменений не выявлено. Таким образом, авторами установлено, что применение ГМДП в курсовой дозе 200 мг оказывает значимый стимулирующий эффект преимущественно на клеточное звено иммунитета у больных с ПВИ шейки матки. У больных третьей группы применение комплексного лечения (лазеродеструкция + суммарная доза ГМДП 300 мг) не вызвало большего клинического эффекта; однако полученные результаты (полное выздоровление у 75 % больных) по мнению исследователей являются достаточно высокими, если учесть то обстоятельство, что у 60 % пациенток ранее предпринимались попытки лечения патологии шейки матки традиционными методами без использования иммунотерапии. Состояние оставшихся 25 % пациенток третьей группы также не осталось без изменений: проведенное лечение вызвало сокращение площади патологического очага, что в последующем позволяло надеяться на успешный результат при повторном проведении лазеровапоризации.

При анализе результатов лечения, включавшего ГМДП в курсовой дозе 100 и 200 мг, установлено, что его использование в комплексном лечении ПВИ шейки

матки снижает риск рецидива клинических проявлений данной патологии: через 12 мес частота рецидивов у подвергшихся только лазеродеструкции достигла 60–66,6 %, тогда как частота рецидива заболевания после комплексного воздействия составляла 16,7 %.

Особого внимания заслуживают 2 исследования Б.В. Пинегина с соавт. В первом исследовании, результаты которого были представлены в 1994 г., на представительной выборке пациентов исследователи изучили влияние ГМДП на иммунный статус и клиническое состояние больных с ПВИ шейки матки в ходе проспективного сравнительного плацебо-контролируемого исследования [68]. В исследовании участвовало 70 женщин в возрасте от 20 до 30 лет. Группу наблюдения составили 50 женщин с ПВИ шейки матки. ВПЧ-инфекция диагностировалась на основании расширенной кольпоскопии и подтверждалась морфологически. Основную группу составили 30 женщин, которым в состав комплексной терапии был включен прием ГМДП по 0,001 г 1 раз в день, продолжительность курса лечения составила 10 дней. Группу сравнения составили 20 пациенток, получавшие плацебо. После курса ГМДП на 4–5 день менструального цикла проводили лазерную вапоризацию патологических очагов. Также была сформирована контрольная группа, в которую вошли 20 соматически и гинекологически здоровых женщин. Срок наблюдения составил 6–12 мес, результаты лечения оценивались кольпоскопически и цитологически. Полное клиническое выздоровление наблюдали у 90 % женщин основной группы, получавших ГМДП и лазерную вапоризацию, и только у 65 % группы сравнения, получавших плацебо и лазерную вапоризацию. Рецидив кондилом в группе сравнения отмечался более чем в 2 раза чаще, чем в основной группе. После лечения ГМДП у больных с положительным клиническим эффектом нормализовались показатели как системного, так и мукозального иммунитета: увеличилось число CD3+, CD4+-Т-лимфоцитов и повысилась продукция sIgA и IgA в слизи цервикального канала. Таким образом, в ходе исследования, проведенного на удовлетворительном мето-

дическом уровне, продемонстрирована статистически более высокая терапевтическая эффективность комплексного применения лазерной вапоризации и ГМДП по сравнению с одним радикальным лечением.

В более позднем исследовании (1997) Б.В. Пинегина с соавт. изучали эффективность монотерапии ГМДП при этой же нозологии [60]. Следует отметить, что дизайн данного исследования в наибольшей степени из всех отобранных для систематического обзора исследований соответствовал канонам доказательной медицины: плацебо-контролируемое исследование проводили двойным слепым методом. В исследование были включены 30 женщин в возрасте 20–30 лет с поражением шейки матки ВПЧ, подтвержденным морфологически (у всех обнаружен различной степени койлоцитоз – важнейший морфологический признак ВПЧ-инфекции). В основную группу включили 15 женщин, получавших ГМДП, в группу сравнения – 15 женщин, получавших плацебо. Терапию ГМДП проводили тремя курсами по 6 дней с двухнедельным интервалом между ними. Доза ГМДП составляла 10 мг в день. До приема ГМДП и по окончании курса терапии (56–58-й день) проводили клиническое обследование пациенток, включавшее в себя гинекологическое обследование, кольпоскопию, цитологическое и гистологическое исследование прицельно взятых биоптатов шейки матки, клинический анализ крови, иммунологическое исследование крови (фенотипирование лимфоцитов методом лазерной проточной цитофлуориметрии, определение продукции сывороточных иммуноглобулинов), иммунологическое исследование слизи цервикального канала (общий белок, классы иммуноглобулинов), наличие антител к различным микроорганизмам. В группе больных, получавших ГМДП, у 40 % пациенток наблюдалось полное выздоровление (исчезновение атипического эпителия), у 33,3 % – положительная клиническая динамика в виде уменьшения площади поражения и степени выраженности рельефа патологического процесса, состояние остальных 26,7 % женщин осталось без изменений. По данным морфологического исследования, у 40 % пациенток, получавших ГМДП, отмечена абсолютная эффективность лечения (исчезновение койлоцитоза), у 6,7 % – регрессия койлоцитоза от выраженного до легкого, у 12,3 % – регрессия койлоцитоза от умеренного до легкого, у 13,3 % – регрессия от дисплазии до легкого койлоцитоза, у 26,7 % больных динамики не наблюдалось. Положительные клинические изменения у больных, получавших ГМДП, по сравнению с больными, получавшими плацебо, были статистически значимыми ( $p = 0,015$ ). При сравнении 2 групп больных с различным эффектом терапии ГМДП (полностью выздоровевших и больных с неизменившимся состоянием) установлено, что терапия ГМДП оказалась абсолютно эффективной у больных с небольшой длительностью основного заболевания и практически не имевших сопутствующих заболеваний, с впервые установлен-

ным диагнозом ВПЧ-инфекции, с незначительной площадью поражения шейки матки (до 25–30 %), умеренно выраженной рельефностью, с морфологически легким койлоцитозом. Терапия ГМДП оказалась менее эффективной у больных с различными сопутствующими заболеваниями, с длительностью заболевания более 1 года, с частыми рецидивами (ранее им проводилась крио- и лазеродеструкция). У этих больных площадь поражения шейки матки составляла более 25–30 %, с морфологически выраженным койлоцитозом, в одном случае – в сочетании с дисплазией.

Таким образом, ГМДП в монотерапии у пациентов с ПВИ шейки матки больше эффективен на начальных стадиях клинического развития ВПЧ-инфекции. Также у больных, получавших ГМДП, выявлено статистически значимое увеличение уровня CD8+ Т-лимфоцитов ( $с\ 21,7 \pm 1,8$  до  $28,6 \pm 1,7$  %), тогда как в группе пациенток, получавших плацебо, этот показатель не изменился. При исследовании слизи цервикального канала у больных ВПЧ-инфекцией установлено положительное влияние ГМДП на мукозальный иммунитет: у пациенток, получавших ГМДП, отмечено статистически значимое увеличение продукции иммуноглобулинов IgM и IgG в цервикальной слизи. На основании полученных результатов авторы предложили следующую схему терапии в зависимости от тяжести состояния больных ПВИ шейки матки: пациенткам с площадью поражения до 25–30 % и легким койлоцитозом показана моноиммунотерапия ГМДП – 3 цикла по 10 мг в день в течение 6 дней с 14-дневным интервалом; женщинам с площадью поражения более 30 %, умеренным или выраженным койлоцитозом и дисплазией невысокой градации в качестве первого этапа – терапия ГМДП по приведенной выше схеме, затем через 6 мес – терапия ГМДП в сочетании с лазеродеструкцией.

#### Оценка безопасности

В анализируемых научных работах ГМДП использовался в различных возрастных группах (дети 9–12 лет, подростки 14–15 лет, женщины репродуктивного возраста), курсами различной продолжительности и в различных дозировках (от 1 мг до 10 мг). Ни в одном из исследований, отобранных для систематического анализа, на фоне терапии ГМДП не было зарегистрировано нежелательных явлений, что свидетельствует о высокой степени безопасности данного препарата. Это же подтверждается сведениями в инструкции по медицинскому применению препарата Ликопид®: случаи передозировки препарата неизвестны, из известных побочных действий отмечены только возможное кратковременное повышение температуры тела, что не является причиной прекращения приема препарата, и диарея (очень редко, частота менее 0,01 %). Дозировка ГМДП 1 мг переведена в РФ в безрецептурный статус, что также стало возможным при отсутствии сообщений о нежелательных явлениях в течение длительного периода времени.

### Сила доказательств

В настоящее время оценка валидности используемых шкал и определение релевантных критериев признается необходимым этапом при принятии решений в текущей оценке технологий здравоохранения [72]. Вместе с тем применяемые в настоящее время методики клинической оценки, указанные в рекомендациях, весьма разнородны и не всегда валидированы должным образом [73]. В частности, отсутствует единый подход к оценке уровня достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР): в настоящее время в клинических рекомендациях используются более 150 вариантов различных шкал УДД и УУР, большая часть из них является модификациями зарубежным систем оценки [74]. Было признано целесообразным ранжировать вошедшие в систематический обзор исследования в соответствии с принятой недавно Приказом Минздрава России от 28.02.2019 N 103н Шкалой оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) и Шкалой оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) [34]. Именно эту единую методологию оценки с использованием данных шкал УДД и УУР предписывается использовать при разработке национальных Клинических рекомендаций.

Согласно шкале УДД первый уровень достоверности присваивается систематическим обзорам рандомизированных клинических исследований (РКИ) с применением метаанализа. Второму уровню соответствуют отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (за исключением РКИ) с применением метаанализа. Третьему уровню соответствуют нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования. Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» и мнение экспертов относятся, соответственно, к четвертому и пятому уровням достоверности доказательств.

Шкала оценки УУД содержит 3 уровня: уровень «А» (сильная рекомендация) присваивают в тех случаях, когда все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными. Уровень «В» (условная рекомендация) присваивают тогда, когда не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными. Уровень «С» (слабая рекомендация) присваивают при отсутствии доказательств надлежа-

щего качества, когда все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются повсеместно согласованными.

Поскольку выше идентифицированы РКИ [64], плацебо-контролируемые исследования, в том числе с двойным слепым методом [60, 66, 68], представляется возможным присвоить доказательствам эффективности применения ГМДП в терапии ПВИ второй уровень по шкале УДД.

Отобранные для систематического обзора исследования, включая двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Б.В. Пинегина с соавт. (1997), имеют удовлетворительное методологическое качество. Следует отметить, что в большинстве исследований, за исключением исследования М.Р. Рахматуллиной и И.А. Нечаевой [69], рассматриваются наиболее важные исходы, а именно, положительная динамика клинических проявлений ПВИ, элиминация ВПЧ (полный вирусологический ответ), подтверждаемая методом ПЦР, и контроль отдаленных исходов в виде клинических рецидивов ПВИ. Согласованными выводами исследований являются следующие:

- включение ГМДП в комплексную схему терапии ПВИ к деструктивным методам лечения приводит к потенцированию, более высокой эффективности терапии и увеличению продолжительности клинической ремиссии;
- комбинированная терапия – деструкция кондилом в сочетании с курсовым приемом ГМДП более эффективна по сравнению с применением только методов деструкции в качестве монотерапии;
- ГМДП приводит к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, включая восстановление общего содержания Т-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, В-лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD72+ соответственно, а также продукции сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM;
- высокая безопасность ГМДП подтверждается отсутствием сообщений о нежелательных явлениях.

Таким образом, рекомендацию по включению ГМДП в комплексную схему терапии ПВИ к деструктивным методам лечения можно отнести к категории А (сильных рекомендаций) по шкале УУР.

### Обсуждение / Discussion

Систематические обзоры применения иммуномодуляторов в гинекологии публиковались и ранее [67, 71]. В работе О.А. Мынбаева с соавт. (2010) источники информации были классифицированы по балльной системе: отсутствие данных клинических исследований – 0 баллов; материалы без указания первоисточника, а также сборники статей, распространяемые

фармкомпаниями, – 1 балл; статьи в рубрике «обмен опытом» и в виде сообщений о клиническом наблюдении или серии наблюдений без описания материалов и методов – 2 балла; неконтролируемые исследования и когда в качестве контроля применялись другие иммуноотропные препараты – 3 балла; многоцентровые исследования без контроля – 4 балла; статьи с клиническим отчетом без описания дизайна и протокола – 5 баллов; РКИ с отсутствием описания протокола рандомизации и дизайна – 6 баллов; систематические обзоры и метаанализы – 7 баллов; статьи с результатами РКИ – 8 баллов; результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований – 9 баллов [67].

Согласно этому систематическому обзору ГМДП набрал 3 балла, опередив такие широко применяющиеся препараты, как полиоксидоний, виферон и др. С одной стороны, есть возможность для критики методологии данного систематического обзора. Во-первых, используется проприетарная шкала оценки уровня доказательств, в то время как оправданно применять стандартные шкалы, широко используемые за рубежом, а с недавних пор и в России. Вызывает вопросы автоматическое отнесение сборников статей, распространяемых фармкомпаниями, к самому низшему уровню (1 балл). Правильнее оценивать качество самой публикации независимо от источника получения, ведь в сборник могут быть включены и результаты РКИ, метаанализов, публиковавшиеся в рецензируемых авторитетных источниках; то же касается статей, опубликованных в рубрике «обмен опытом». Также непонятно, почему систематические обзоры и метаанализы оценены в 7 баллов, в то время как рандомизированные исследования – в 8, а РКИ – в 9 баллов. Ведь систематические обзоры и метаанализы часто представляют собой синтез РКИ, и их уровень доказательности может оцениваться как более высокий в сравнении с результатами отдельных исследований. Станным выглядит решение отдельно учитывать публикации в англоязычной и русскоязычной литературе. Наконец, оправданно ранжировать уровень доказательности по различным нозологиям, а не объединять их в достаточно общую группу «гинекологических заболеваний». Ведь препарат может обладать высшим уровнем доказательности при одной нозологии и не иметь никаких доказательств при другой. Также в публикации отсутствуют ссылки на первоисточники, поэтому неизвестно, смогли ли авторы включить в систематический обзор данные исследований, приведенных выше. Вполне возможно, что не все работы, опубликованные до 2010 г., вошли в данный систематический обзор, поскольку в то время было гораздо меньше возможностей получить полнотекстовые версии статей.

Применив к идентифицированным выше исследованиям данную шкалу, можно увидеть, что ГМДП набирает 9 баллов, поскольку имеются рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, подтвердившие его эффективность и

безопасность при терапии ПВИ шейки матки, являющейся одним из распространенных гинекологических заболеваний и лидером среди инфекций, передающихся половым путем.

При сопоставлении публикаций из отечественных и международных баз данных становится очевидным некоторое несовпадение вектора в направлениях российских и зарубежных научных работ. Российские работы в основном посвящены ПВИ, герпетической инфекции, инфекциям, передающимся половым путем, инфекциям мочевых путей, ЛОР-органов, атопии и т. п. [51, 54, 56, 75, 76]. В то же время в последних работах зарубежных авторов уделяется внимание использованию ГМДП в качестве адьюванта, также широко исследуют ГМДП в нанопилосомах [35, 36]. Также за рубежом предпринимается больше экспериментальных работ, что может объясняться разницей в доступе к ресурсам и финансировании.

Ограничениями данного систематического анализа является то, что рассматриваемые работы содержат разные по продолжительности и по дозировкам курсы терапии ГМДП, схемы лечения (монотерапия, либо ГМДП в сочетании с методами деструкции и иной лекарственной терапией), различные популяции – большинство работ выполнено с участием женщин репродуктивного возраста с ПВИ шейки матки [60, 66, 68, 70], либо хроническим цервицитом, ассоциированным с ПВИ [64]. Две работы выполнены среди популяции детей различных возрастов с папилломами различной локализации [55], либо аногенитальными папилломами [69]. Поэтому в отношении детской популяции синтез результатов является менее согласованным, чем в отношении женщин репродуктивного возраста.

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что применение ГМДП значительно снижает вероятность возникновения рецидивов ПВИ в период до 1 года после курса терапии [60, 66, 68, 70]. В качестве гипотезы можно предположить, что с фармакоэкономической точки зрения здесь есть преимущество в сравнении с другими видами лечения таких пациентов. Ведь затраты на лечение рецидивов ПВИ могут быть значительно выше, чем на включение ГМДП в комплексную (комбинированную) терапию. Данную гипотезу следует проверить методами фармакоэкономического анализа, включая «затраты – эффективность», «затраты – выгода» и др., поскольку такой способ уже показал преимущества для других лекарственных средств при хронических заболеваниях, а подтверждение таковых важно для лиц, принимающих решения [77–80]. Поэтому с практической точки зрения представляется важным использовать методы оценки технологий здравоохранения, включая фармакоэкономический анализ, как ретроспективно, накладывая на результаты предыдущих исследований, так и закладывая возможность его выполнения еще на этапе планирования дальнейших клинических исследований эффективности и безопасности ГМДП.

## Заключение / Conclusion

Резюмируя, можно отметить, что идентифицировано значительное количество научных работ по ГМДП в российских и зарубежных источниках. При этом существенная часть не могла быть включена в данный систематический анализ, поскольку качество публикаций не отвечало критериям включения; часть работ была найдена не в рецензируемых научных источниках; полнотекстовые публикации были недоступны для анализа. Тем не менее ГМДП продемонстрировал свою эффективность и безопасность в рандомизированных двойных слепых исследованиях. Семь первоисточников обладали удовлетворительным методологическим качеством для включения в систематический обзор по эффективности ГМДП при ПВИ (включая два плацебо-контролируемых исследования, одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). Результаты исследований были согласованными по интересующим исходам: положительная динамика клинических проявлений ПВИ, элиминация ВПЧ, подтверждаемая методом ПЦР, и контроль отдаленных исходов в виде клинических рецидивов ПВИ. Деструкция кондилом в сочетании с курсовым приемом ГМДП была более эффективна по сравнению с применением только методов деструкции в качестве монотерапии. Терапия

ГМДП приводила к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета. Также был подтвержден высокий профиль безопасности ГМДП. Полученные данные позволяют рекомендовать использование ГМДП в комплексной (комбинированной) терапии ПВИ вместе с деструктивными методами лечения. Представляется целесообразным оценить в будущем комбинированную терапию с применением ГМДП и деструкцией в микроволновом режиме. При этом следует отметить, что пероральный прием является более удобным путем введения препарата по сравнению с внутривагинальным введением интерферонов или ректальными суппозиториями.

С научной и практической точки зрения представляется важным систематизировать имеющиеся данные по другим нозологиям, чтобы определить необходимость, направление и дизайн дальнейших клинических исследований ГМДП.

## Благодарности / Acknowledgments

Выражаем благодарность группе медицинских писателей Института превентивной и социальной медицины, осуществлявших координацию работы авторов и подготовку текста публикации для подачи в рецензируемый журнал.

## Литература:

- Bruni L., Diaz M., Castellsague X. et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789–99. DOI: 10.1086/657321.
- Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. et al. ICO/IARC information Centre on papillomavirus and cancer (HPV information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. *Summ Rep.* 2017;19. Available at: <http://www.hpvcentre.net/index.php>. [Accessed: 12.03.2019].
- Бицадзе В.О., Хамани Н.М., Макацария Н.А. Место иммуномодуляторов в контроле ВПЧ-ассоциированных заболеваний: проблемы и перспективы. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016;10(3):76–84. DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084.
- Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного пап-теста к компьютерным технологиям. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(1):56–63. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.
- Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- Serrano V., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:14–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
- Итоги реализации программы вакцинопрофилактики вируса папилломы человека в Московской области. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(2):75–7.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: Федеральные клинические рекомендации МЗ РФ, Союз педиатров России. *М.: Педиатр.* 2016. 39 с.
- Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F12–23.
- Sarucci M., Franco E.L., Ding L. et al. Non-vaccine-type human papillomavirus prevalence after vaccine introduction: no evidence for type replacement but evidence for cross-protection. *Sex Transm Dis.* 2018;45(4):260–5. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000731.
- Bouvard V., Baan R., Straif K. et al. A review of human carcinogens – part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321–2.
- Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072–9. DOI: 10.1093/jnci/dji187.
- Pett M.R., Herdman M.T., Palmer R.D. et al. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(10):3822–7.
- Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007;7:79–89.
- Куликов А.Ю., Акимова Ю.И. Методология фармакоэкономического анализа вакцинопрофилактики. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2013;6(1):4–10.
- Караулов А.В., Блинов Д.В. Профилактика и лечение заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека. *Вакцинация.* 2011;(1):37–42.
- Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693–702.
- Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89–99.

19. Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459–66.
20. Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*. 2009;374:301–14.
21. Drolet M., Benard E., Boily M.C. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565–80.
22. Markowitz L.E., Liu G., Hariri S. et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics*. 2016;137:1–9.
23. Kahn J.A., Widdice L.E., Ding L. et al. Substantial decline in vaccine type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1281–7.
24. Tabrizi S.N., Brotherton J.M., Kaldor J.M. et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(10):958–66.
25. Cameron R.L., Kavanagh K., Pan J. et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:56–64.
26. Huang S.S., Platt R., Rifas-Shiman S.L. et al. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics*. 2005;116:e408–13.
27. Wheeler C.M., Castellsagué X., Garland S.M. et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:100–10.
28. Хрянин А.А. Возможна ли иммунотерапия урогенитальных инфекций с позиций доказательной медицины? *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(3):82–8.
29. Хрянин А.А. Иммуномодулирующая терапия инфекций, передаваемых половым путем, с позиций доказательной медицины. *Status Praesens*. 2016;(3):33–41.
30. Шиконова И.А. Современный механизм иммуномодуляции. *VetPharma*. 2012;1–2:1–4.
31. Ликопид. Инструкция по медицинскому применению. ЛС-001438. Государственный Реестр Лекарственных Средств. Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Дата обращения: 22.02.2019].
32. Scott M., Nakagawa M., Moscicki A.B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(2):209–20.
33. Хрянин А.А. Как повысить эффективность терапии папилломавирусной инфекции гениталий? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017;16(5):51–8.
34. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». 13 с. Режим доступа: [http://www.remedium.ru/legislation/other/Prikaz\\_Minzdrava\\_RF\\_ot\\_28\\_02\\_2019\\_103n\\_](http://www.remedium.ru/legislation/other/Prikaz_Minzdrava_RF_ot_28_02_2019_103n_). [Дата обращения: 12.03.2019].
35. Turánek J., Ledvína M., Kasná A. et al. Liposomal preparations of muramyl glycopeptides as immunomodulators and adjuvants. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 2):S2–90.
36. Knotigová P.T., Zyka D., Mašek J. et al. Molecular adjuvants based on nonpyrogenic lipophilic derivatives of norAbuMDP/GMDP formulated in nanoliposomes: stimulation of innate and adaptive immunity. *Pharm Res*. 2015;32(4):1186–99. DOI: 10.1007/s11095-014-1516-y.
37. Effenberg R., Turánek Knotigová P., Zyka D. et al. Nonpyrogenic molecular adjuvants based on norAbu-muramyl dipeptide and norAbu-glucosaminyl muramyl dipeptide: synthesis, molecular mechanisms of action, and biological activities in vitro and in vivo. *J Med Chem*. 2017;60(18):7745–63. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00593.
38. Petrova E.E., Valyagina T.I., Simonova M.A. et al. Muramyl peptides augment cytotoxic effect of tumor necrosis factor-alpha in combination with cytotoxic drugs on tumor cells. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(9):1377–86.
39. Petrova E.E., Valyagina T.I., Komaleva R.L. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide potentiates the effects of tumor necrosis factor-alpha and cisplatin on transformed cells in vitro. *Bull Exp Biol Med*. 2007;143(2):251–4. DOI: 10.1007/s10517-007-0063-5.
40. Ахматова Н.К., Семенова И.Б., Доненко Ф.В. и др. Микробные иммуномодуляторы усиливают цитотоксичность мононуклеарных лейкоцитов человека и уменьшают метастазирование легочной карциномы Льюиса у мышей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006;(6):35–40.
41. Petrova E.E., Simonova M.A., Komaleva R.L. et al. GMDP augments antitumor action of the CP/TNF-alpha combination in vivo. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(4):240–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.06.019.
42. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2012;84(12):66–70.
43. Конорев М.Р., Андропова Т.М., Матвеев М.Е. Использование пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адьювантной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):140–8. DOI: 10.17116/terarkh20168812140-148.
44. Майоров Р.В., Дербенев Д.П. Клинико-экономический анализ применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики респираторных инфекций и их осложнений у часто болеющих детей младшего школьного возраста. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014;22(6):23–6.
45. Liang Y., Wu J., Wang W. et al. Pro-endometriotic niche in endometriosis. *Reprod BioMed Online*. 2019;38(4):549–59.
46. Balitsky K.P., Umansky V., Tarakhovsky A. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide-induced changes in murine macrophage metabolism. *Inter J Immunopharmacol*. 1989;11(5):429–34.
47. Biari K., Gaudio A., Carmen Fernandez-Alonso M. et al. Peptidoglycan recognition by wheat germ agglutinin. A view by NMR. *Natural Product Communications*. 2019;14(5):1934578X19849240. DOI: 10.1177/1934578X19849240.
48. Bolton E.J., King J, Preketes A.P., Clingan P.R. A randomized controlled trial of an oral muramyl dipeptide (GMDP) for the reduction of leukopenia and thrombocytopenia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Surgical Research Communications*. 1998;19(2):117–28.
49. Климова С.В., Пинегин Б.В., Тотолян Н.А. Антитела к компоненту клеточной стенки бактерий глюкозаминилмурамил дипептиду (ГМДП) у неврологических больных. *Медицинская иммунология*. 1999;1(3–4):65–6.
50. Ситдикова Т.С., Просекова Е.В., Турянская А.И. Эффективность иммунотропной терапии у детей с вирус-индуцированной бронхиальной астмой: динамика показателей врожденного и адаптивного иммунного ответа. IV Международная научно-практическая конференция «Научные исследования: теория, методика и практика»: тезисы докладов. *Чебоксары*, 2018. 33–6.
51. Алибаева Г.Ф., Морюгова Т.В., Чакрын С.А., Насыртдинова А.Д. Оценка показателей иммунитета при использовании глюкозаминилмурамилдипептида у больных инфекцией мочевых путей на фоне сахарного диабета 2 типа. VIII (XXV) Всероссийский диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века»: тезисы докладов. М., 2018. 198–9. Режим доступа: [https://rae-org.ru/sites/default/files/all/Events/8-VDK/VDK8\\_tezis.pdf](https://rae-org.ru/sites/default/files/all/Events/8-VDK/VDK8_tezis.pdf). [Дата обращения: 12.03.2019].
52. Забков О.И., Зурочка В.А., Добрынина М.А. и др. Клинико-диагностические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии хронической Эпштейн-Барр вирусной инфекции. *БОНЦ Уро РАН*. 2018;(3):1–13.

53. Масалова О., Леснова Е., Онищук А. и др. Полипренилфосфаты индуцируют высокий гуморальный и клеточный ответ на иммунизацию рекомбинантными белками репликативного комплекса вируса гепатита С. *Доклады АН*. 2018;482(4):459–62. DOI: 10.31857/S086956520003094-6.
54. Нестерова И.В., Нгуен Т.З., Халтурина Е.О. и др. Модулирующие эффекты глюкозаминилмурамилдипептида на трансформированный фенотип субпопуляции IFN $\alpha$ / $\beta$ R1+IFN $\gamma$ R+TLR4+ нейтрофильных гранулоцитов пациентов с хроническими герпес-вирусными инфекциями в эксперименте *in vitro*. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):379–84.
55. Иванова О.Н., Аргунова Е.Ф., Дмитриева Т.Г. и др. Изучение особенностей иммунитета у детей с множественными папилломами. *Якутский медицинский журнал*. 2018;(3):107–9.
56. Хрусталева Е.В., Легостаева О.П., Мельникова А.Ю., Зяблицкая Н.К. Современный подход к лечению респираторного папилломатоза. В сборнике: Материалы Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». Под общей ред. А.А. Блоцкого. Благовещенск, 2018. 102–3.
57. Кательницкая Н.И., Ткачева О.И., Домашенко Е.А. и др. Комплексный подход к лечению больных с папилломавирусной инфекцией с применением МСО-25 хирургического лазера. *Венеролог*. 2005;(11):11–2.
58. Кубанов А.А. Современные подходы к лечению папилломавирусной инфекции кожи и слизистых оболочек. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005;(4):8–12.
59. Роговская С.И., Межевитина Е.А., Прилепская В.Н. Кондиломы гениталий, обусловленные папилломавирусной инфекцией. *РМЖ*. 1998;6(5):6–7.
60. Пинегин Б.В., Минкина Г.Н., Агикова Л.А. и др. Использование нового иммуномодулятора ГМДП при лечении больных папилломавирусной инфекцией шейки матки. *Иммунология*. 1997;(1):49–51.
61. Рандомизированное, открытое двухпериодное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Ликопид-30 таблеток, диспергируемые 0,5 мг (АО «Пептек», Россия) и препарата Ликопид® таблетки, 1 мг (АО «Пептек», Россия) у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак. РКИ №297 (25.06.2018). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=b4a26bb4-30f8-4d7c-940c-4c551292615c&CIPermGUID=9033AC37-AFCE-4EFE-A277-A5E7F-BA313CB>. [Дата обращения: 24.02.2019].
62. Проспективное одноцентровое открытое клиническое исследование переносимости, безопасности и фармакокинетики препарата ГМДП-А (глюкозаминилмурамилдипептид кислоты), раствор для подкожного введения 20 мг/2 мл (АО «Пептек», Россия) у здоровых добровольцев. РКИ №152 (02.04.2018). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=2064a38c-8828-4048-95d2-d75d91f5c446&CIPermGUID=3049C74B-11A0-4282-9CA5-29566A451860>. [Дата обращения: 24.02.2019].
63. Открытое клиническое исследование по оценке безопасности и переносимости, фармакокинетики препарата «Ликопид Фаст®», лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 0,125 мг» (АО «Пептек», Россия) у здоровых добровольцев при внутримышечном введении. РКИ №143 (28.03.2018). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=cabe5465-891a-4ad8-a3a9-27c8ef393619&CIPermGUID=E96BE1CA-D873-4060-A077-EBD67F8B9373>. [Дата обращения: 24.02.2019].
64. Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Ахматова А.Н. и др. Клинико-иммунологическое обоснование иммунотропной терапии хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией. *Уральский медицинский журнал*. 2009;3(57):58–62.
65. Колесникова Н.В. Клинико-иммунологическая эффективность мурмилдипептидов (ГМДП) при нарушениях репродуктивной функции. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(5):120–8. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-120-128.
66. Манухин И.Б., Минкина Г.М., Высоцкий М.М., Харлова О.Г. Комплексное лечение пациенток с локальным и распространенным кондиломатозом шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005;4(1):20–4.
67. Мынбаев О.А., Елисеева М.Ю., Манухин И.Б. и др. Применение иммуномодуляторов в гинекологии: мифы и реальность. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2010;5(5):10–3.
68. Пинегин Б.В., Минкина Г.Н., Манухин И.Б. и др. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида на иммунный статус и клиническое состояние больных с поражением шейки матки вирусом папилломы человека. *Иммунология*. 1994;(3):46–9.
69. Рахматуллина М.Р., Нечаева И.А. Иммунотропная терапия детей с папилломавирусной инфекцией препаратом Ликопид. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009;(6):109–12.
70. Столярова У.В., Хворостухина Н.Ф., Михеева Ю.В. Комплексное лечение папилломавирусной инфекции шейки матки. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2014;16(5–4):1456–8.
71. Хрянин А.А. Наш ответ резистентности. Иммуномодулирующая терапия инфекций, передаваемых половым путем, с позиций доказательной медицины. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2016;32(3):46–55.
72. Омеляновский В.В., Федяева В.К., Мусина Н.З. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(3):3–7. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007.
73. Ватолин В.М., Сухоруких О.А., Галеева Ж.А. и др. Анализ данных о методиках клинической оценки, указанных в клинических рекомендациях, размещенных на информационном ресурсе Минздрава России «Рубрикатор клинических рекомендаций». *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(1):56–63. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063.
74. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(1):34–41. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41.
75. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний. *Медицинская иммунология*. 2016;18(1):15–20.
76. Колесникова Н.В., Андропова Т.М. Иммунотропные эффекты глюкозаминилмурамилдипептида при герпетическом инфекционном поражении детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(5):56–61.
77. Жукова О.В., Кононова С.В. Метод «затраты-эффективность» в оценке антибиотикотерапии острого обструктивного бронхита у детей в условиях стационара. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;9(3):30–7. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.3.030-037.
78. Мусина Н.З., Тарасов В.В. Перспективы применения методов клинико-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016;9(1):79–83. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.079-083.
79. Гомон Ю.М., Арепьева М.А., Балькина Ю.Е. и др. Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(1):27–36. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036.
80. Тепцова Т.С., Безденежных Т.П., Федяева В.К. и др. Возможные методики определения порога готовности платить для принятия решений о финансировании технологий здравоохранения за счет бюджетных средств. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(3):13–22. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-013-022.

## References:

- Bruni L., Diaz M., Castellsague X. et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789–99. DOI: 10.1086/657321.
- Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G. et al. ICO/IARC information Centre on papillomavirus and cancer (HPV information Centre). Human papillomavirus and related diseases in the world. *Summ Rep.* 2017;19. Available at: <http://www.hpvcentre.net/index.php>. [Accessed: 12.03.2019].
- Bitsadze V.O., Khamani N.M., Makatsariya N.A. Role of inosine pranobex in management of HPV-associated diseases: problems and prospective. [Mesto immunomodulyatorov v kontrole VPCh-associrovannyh zabolevanij: problemy i perspektivy]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2016;10(3):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.076-084.
- Minkina G.N. Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies. [Citologicheskij skringing raka shejki matki: ot tradicionnogo pap-testa k komp'yuternym tekhnologiyam]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2017;11(1):56–63. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.
- Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
- Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:14–26. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.
- Results of the implementation of the HPV (human papillomavirus) vaccination program in the Moscow Region. [Itogi realizacii programmy vakcinoprofilaktiki virusa papillomy cheloveka v Moskovskoj oblasti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2017;11(2):75–7. (In Russ.).
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. et al. Vaccine prophylaxis of diseases caused by the human papillomavirus: Federal clinical guidelines of Health Ministry of Russian Federation, Union of Pediatricians of Russia. [Vakcinoprofilaktika zabolevanij, vyzvannyh virusom papillomy cheloveka: Federal'nye klinicheskie rekomendacii MZ RF, Soyuz pediatrov Rossii]. *Moskva: Pediatr.* 2016. 39 s. (In Russ.).
- Forman D., de Martel C., Lacey C.J. et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012;30(Suppl 5):F12–23.
- Sarucci M., Franco E.L., Ding L. et al. Non-vaccine-type human papillomavirus prevalence after vaccine introduction: no evidence for type replacement but evidence for cross-protection. *Sex Transm Dis.* 2018;45(4):260–5. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000731.
- Bouvard V., Baan R., Straif K. et al. A review of human carcinogenesis – part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):321–2.
- Khan M.J., Castle P.E., Lorincz A.T. et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072–9. DOI: 10.1093/jnci/dji187.
- Pett M.R., Herdman M.T., Palmer R.D. et al. Selection of cervical keratinocytes containing integrated HPV16 associates with episome loss and an endogenous antiviral response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(10):3822–7.
- Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007;7:79–89.
- Kulikov A.Yu., Akimova Yu.I. The features of methodology for pharmacoconomics analysis of vaccination. [Metodologiya farmakoekonomicheskogo analiza vakcinoprofilaktiki]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2013;6(1):4–10. (In Russ.).
- Karaulov A.V., Blinov D.V. Prevention and treatment of diseases caused by human papillomavirus. [Profilaktika i lechenie zabolevanij, vyzyvayemyh virusom papillomy cheloveka]. *Vakcinaciya.* 2011;(1):37–42. (In Russ.).
- Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693–702.
- Lehtinen M., Paavonen J., Wheeler C.M. et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89–99.
- Villa L.L., Costa R.L., Petta C.A. et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95:1459–66.
- Paavonen J., Naud P., Salmeron J. et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet.* 2009;374:301–14.
- Drolet M., Benard E., Boily M.C. et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565–80.
- Markowitz L.E., Liu G., Hariri S. et al. Prevalence of HPV after introduction of the vaccination program in the United States. *Pediatrics.* 2016;137:1–9.
- Kahn J.A., Widdice L.E., Ding L. et al. Substantial decline in vaccine type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1281–7.
- Tabrizi S.N., Brotherton J.M., Kaldor J.M. et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):958–66.
- Cameron R.L., Kavanagh K., Pan J. et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:56–64.
- Huang S.S., Platt R., Rifas-Shiman S.L. et al. Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. *Pediatrics.* 2005;116:e408–13.
- Wheeler C.M., Castellsague X., Garland S.M. et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:100–10.
- Khryanin A.A. Is the immunotherapy of urogenital infections possible from the viewpoint of evidence-based medicine? [Vozmozhna li immunoterapiya urogenital'nyh infekcij s pozicij dokazatel'noj mediciny?] *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2017;16(3):82–8. (In Russ.).
- Khryanin A.A. Immunomodulating therapy of sexually transmitted infections from the viewpoint of evidence-based medicine. [Immunomoduliruyushchaya terapiya infekcij, peredavaemyh polovym putem, s pozicij dokazatel'noj mediciny]. *Status Praesens.* 2016;(3):33–41. (In Russ.).
- Shikunova I.A. Modern mechanism of immunomodulation. [Sovremennij mekhanizm immunomodulyacii]. *VetPharma.* 2012;1–2:1–4. (In Russ.).
- Licopid. Instructions for medical use. LS-001438. State Register of Medicines. [Likopid. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. LS-001438. Gosudarstvennyj Reestr Lekarstvennyh Sredstv]. Available at: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.). [Accessed: 22.02.2019].
- Scott M., Nakagawa M., Moscicki A.B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(2):209–20.
- Khryanin A.A. How to increase the effectiveness of treatment of genital papillomavirus infection? [Kak povysit' effektivnost' terapii papillomavirusnoj infekcii genitalij?] *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2017;16(5):51–8. (In Russ.).

34. Order of the Ministry of Health of Russia dated February 28, 2019 N 103n «On approval of the procedure and deadlines for the development of clinical guidelines, their revision, standard clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific validity of the information included in clinical guidelines». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 28.02.2019 N 103n «Ob utverzhdenii poryadka i srokov razrabotki klinicheskikh rekomendacij, ih peresmotra, tipovoj formy klinicheskikh rekomendacij i trebovanij k ih strukture, sostavu i nauchnoj obosnovannosti vlyuchaemoj v klinicheskie rekomendacii informacii»]. 13 s. (In Russ.). Available at: [http://www.remedium.ru/legislation/other/Prikaz\\_Minzdrava\\_RF\\_ot\\_28\\_02\\_2019\\_103n\\_](http://www.remedium.ru/legislation/other/Prikaz_Minzdrava_RF_ot_28_02_2019_103n_). [Accessed: 12.03.2019].
35. Turánek J., Ledvína M., Kasná A. et al. Liposomal preparations of muramyl glycopeptides as immunomodulators and adjuvants. *Vaccine*. 2006;24(Suppl 2):S2–90.
36. Knotigová P.T., Zyka D., Mašek J. et al. Molecular adjuvants based on nonpyrogenic lipophilic derivatives of norAbuMDP/GMDP formulated in nanoliposomes: stimulation of innate and adaptive immunity. *Pharm Res*. 2015;32(4):1186–99. DOI: 10.1007/s11095-014-1516-y.
37. Effenberg R., Turánek Knötičová P., Zyka D. et al. Nonpyrogenic molecular adjuvants based on norAbu-muramyl dipeptide and norAbu-glucosaminyl muramyl dipeptide: synthesis, molecular mechanisms of action, and biological activities in vitro and in vivo. *J Med Chem*. 2017;60(18):7745–63. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00593.
38. Petrova E.E., Valyakina T.I., Simonova M.A. et al. Muramyl peptides augment cytotoxic effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  in combination with cytotoxic drugs on tumor cells. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(9):1377–86.
39. Petrova E.E., Valyakina T.I., Komaleva R.L. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide potentiates the effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  and cisplatin on transformed cells in vitro. *Bull Exp Biol Med*. 2007;143(2):251–4. DOI: 10.1007/s10517-007-0063-5.
40. Akhmatova N.K., Semenova I.B., Donenko F.V. et al. Immunomodulators of microbial origin enhance cytotoxicity of human mononuclear leukocytes and reduce metastatic progression of Lewis lung carcinoma in mice. [Mikrobnje immunomodulatory usilivayut citotoksichnost' mononuklearnih lejkocitov cheloveka i umen'shayut metastazirovanie legochnoj karcinomy L'yuisa u myshej]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2006;(6):35–40. (In Russ.).
41. Petrova E.E., Simonova M.A., Komaleva R.L. et al. GMDP augments antitumor action of the CP/TNF- $\alpha$  combination in vivo. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(4):240–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2009.06.019.
42. Konorev M.R. Use of the immunopotentiator N-acetylglucosamine-N-acetylmuramyl dipeptide during triple anti-Helicobacter pylori therapy. [Primeneniye immunomodulyatora N-acetilglyukozaminil-N-acetilmuramildipeptida pri provedenii trekhkomponentnoj antihelikobakternoj terapii]. *Terapevticheskij arhiv*. 2012;84(12):66–70. (In Russ.).
43. Konorev M.R., Andronova T.M., Matvenko M.E. Use of probiotics and probiotic-based immunomodulators as adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication. [Ispol'zovanie probiotikov i immunomodulyatorov na ih osnove v kachestve ad'yuvantnoj terapii pri provedenii eradikacii Helicobacter pylori]. *Terapevticheskij arhiv*. 2016;88(12):140–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20168812140-148.
44. Maiorov R.V., Derbenov D.P. The clinical economic analysis of application of immune correcting preparations to prevent respiratory infections and their complications in frequently ill children of early school age. [Kliniko-ekonomicheskij analiz primeneniya immunokorrigiruyushchih preparatov dlya profilaktiki respiratornyh infekcij i ih oslozhnenij u chasto boleyushchih detej mladshogo shkol'nogo vozrasta]. *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny*. 2014;22(6):23–6. (In Russ.).
45. Liang Y., Wu J., Wang W. et al. Pro-endometriotic niche in endometriosis. *Reprod BioMed Online*. 2019;38(4):549–59.
46. Balitsky K.P., Umansky V., Tarakhovskiy A. et al. Glucosaminylmuramyl dipeptide-induced changes in murine macrophage metabolism. *Inter J Immunopharmacol*. 1989;11(5):429–34.
47. Biari K., Gaudio A., Carmen Fernandez-Alonso M. et al. Peptidoglycan recognition by wheat germ agglutinin. A view by NMR. *Natural Product Communications*. 2019;14(5):1934578X19849240. DOI: 10.1177/1934578X19849240.
48. Bolton E.J., King J., Preketes A.P., Clingan P.R. A randomized controlled trial of an oral muramyl dipeptide (GMDP) for the reduction of leukopenia and thrombocytopenia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Surgical Research Communications*. 1998;19(2):117–28.
49. Klimova S.V., Pinegin B.V., Totolyan N.A. Antibodies to the component of the bacterial cell wall, glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) in neurological patients. [Antitela k komponentu kletochnoj stenki bakterij glyukozaminilmuramyl dipeptidu (GMDP) u neurologicheskikh bol'nyh]. *Medicinskaya immunologiya*. 1999;1(3–4):65–6. (In Russ.).
50. Sitdikova T.S., Prosekova E.V., Turyanskaya A.I. The effectiveness of immunotropic therapy in children with virus-induced bronchial asthma: the dynamics of parameters of congenital and adaptive immune response. [Effektivnost' immunotropnoj terapii u detej s virus-inducirovannoj bronhial'noj astmoj: dinamika pokazatelej vrozhdennogo i adaptivnogo immunnogo otveta]. IV Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Nauchnye issledovaniya: teoriya, metodika i praktika»: tezisy dokladov. *Cheboksary*, 2018. 33–6. (In Russ.).
51. Alibaeva G.F., Morugova T.V., Chakryan S.A., Nasyrtidina A.D. Evaluation of immunity parameters using glucosaminylmuramyl dipeptide in patients with urinary tract infection and diabetes mellitus type 2. [Ocenka pokazatelej immuniteta pri ispol'zovanii glyukozaminilmuramildipeptida u bol'nyh infekciej mochevyh putej na fone saharnogo diabeta 2 tipa]. VIII (XXV) Vserossijskij diabetologicheskij kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Saharnyj diabet – pandemiya XXI veka»: tezisy dokladov. *Moskva*, 2018. 198–9. (In Russ.). Available at: [https://rae-org.ru/sites/default/files/all/Events/8-VDK/VDK8\\_tezis.pdf](https://rae-org.ru/sites/default/files/all/Events/8-VDK/VDK8_tezis.pdf). [Accessed: 12.03.2019].
52. Zabkov O.I., Zurochka V.A., Dobrynya M.A. et al. Clinical diagnostic criteria of efficiency of complex etiopathogenetic therapy of chronic Epstein-Barr viral infection. [Kliniko-diagnosticheskie kriterii effektivnosti kompleksnoj etiopatogeneticheskoy terapii hronicheskoy Epshtejna-Barr virusnoj infekcii]. *BONC Uro RAN*. 2018;(3):1–13. (In Russ.).
53. Masalova O., Lesnova E., Onishchuk A. et al. Polyphenyl phosphates induce a high humoral and cellular response to immunization with recombinant proteins of the replicative complex of the hepatitis C virus. [Poliprenilfosfaty induciruyut vysokij gumoral'nyj i kletochnyj otvet na immunizaciyu rekombinantnymi belkami replikativnogo kompleksa virusa gepatita C]. *Doklady AN*. 2018;482(4):459–62. (In Russ.). DOI: 10.31857/S086956520003094-6.
54. Nesterova I.V., Nguen T.Z., Khalturina E.O. et al. The modulatory effects of glucosaminylmuramyl dipeptide on the transformed phenotype of the subset of IFN $\alpha$ / $\beta$ R1+IFN $\gamma$ R+TLR4 + neutrophilic granulocytes of patients with chronic herpes-viral infections in the experiment in vitro. [Moduliruyushchie efekty glyukozaminilmuramildipeptida na transformirovannyj fenotip subpopulyacii IFN $\alpha$ / $\beta$ R1+IFN $\gamma$ R+TLR4+ nejtrofii'nyh granulocitov pacientov s hronicheskimi gerpes-virusnymi infekciyami v eksperimente in vitro]. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal*. 2018;12(3):379–84. (In Russ.).
55. Ivanova O.N., Argunova E.F., Dmitrieva T.G. et al. The study of immunity in children with multiple papillomas. [Izucheniye osobennostej immuniteta u detej s mnozhestvennymi papillomami]. *Yakutskij medicinskij zhurnal*. 2018;(3):107–9. (In Russ.).
56. Khrustaleva E.V., Legostaeva O.P., Melnikova A.Yu., Zyblytskaya N.K. Modern approach to the treatment of respiratory papillomatosis. [Sovremennyy podhod k lecheniyu respiratornogo papillomatoza]. V sbornike: Materialy Mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii otorinolaringologov Sibiri i Dal'nego Vostoka s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy otorinolaringologii». Pod obshchey red. A.A. Blockogo. *Blagoveshchensk*, 2018. 102–3. (In Russ.).
57. Katelnitskaya N.I., Tkacheva O.I., Domashenko E.A. et al. A comprehensive approach to the treatment of patients with human

- papillomavirus infection with MCO-25 surgical laser. [Kompleksnyj podhod k lecheniyu bol'nyh s papillomavirusnoj infekciej s primeneniem MSO-25 hirurgicheskogo lazera]. *Venerolog*. 2005;(11):11–2. (In Russ.).
58. Kubanov A.A. Modern approaches to the treatment of human papillomavirus infection of skin and mucous membranes. [Sovremennye podhody k lecheniyu papillomavirusnoj infekcii kozhi i slizistyh obolochek]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2005;(4):8–12. (In Russ.).
  59. Rogovskaya S.I., Mezhevintina E.A., Prilepskaya V.N. Genital condylomas caused by human papillomavirus infection. [Kondilomy genitalij, obuslovlennye papillomavirusnoj infekciej]. *RMZh*. 1998;6(5):6–7. (In Russ.).
  60. Pinegin B.V., Minkina G.N., Agikova L.A. et al. New immunomodulator GMDP in the treatment of HPV infection of the uterine cervix. [Ispol'zovanie novogo immunomodulyatora GMDP pri lechenii bol'nyh papillomavirusnoj infekciej shejki matki]. *Immunologiya*. 1997;(1):49–51. (In Russ.).
  61. Randomized, open two-period cross-sectional study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of Licopid tablets, dispersed 0.5 mg (Peptek JSC, Russia) and Licopid® tablets, 1 mg (Peptek JSC, Russia) in healthy volunteers after a single ingestion on an empty stomach. RCT No. 297 (06.25.2018). [Randomizirovannoe, otkrytoe dvuhperiodnoe perekrestnoe issledovanie sravnitel'noj farmakokiniki i bioekvivalentnosti preparata Licopid tabletki, dispergiruemye 0,5 mg (AO «Peptek», Rossiya) i preparata Licopid® tabletki, 1 mg (AO «Peptek», Rossiya) u zdorovyh dobrovol'cev posle odnokratnogo priema vnutri natoshchak. RKI №297 (25.06.2018)]. (In Russ.). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=b4a26bb4-30f8-4d7c-940c-4c551292615c&CIPermGUID=9033AC37-AFCE-4EFE-A277-A5E7FBAC13CB>. [Accessed: 24.02.2019].
  62. A prospective, single-site, open-label clinical study of the tolerability, safety and pharmacokinetics of GMDP-A (glucosaminylmuramyl dipeptide acid), solution for subcutaneous administration of 20 mg/2 ml (Peptek JSC, Russia) in healthy volunteers. RCT No. 152 (04.02.2018). [Prospektivnoe odnocentrovoe otkrytoe klinicheskoe issledovanie perenosimosti, bezopasnosti i farmakokiniki preparata GMDP-A (glykozaminilmuramildipeptid kislota), rastvor dlya podkozhnogo vvedeniya 20 mg/2 ml (AO «Peptek», Rossiya) u zdorovyh dobrovol'cev. RKI №152 (02.04.2018)]. (In Russ.). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=2064a38c-8828-4048-95d2-d75d91f5c446&CIPermGUID=3049C74B-11A0-4282-9CA5-29566A451860>. [Accessed: 24.02.2019].
  63. An open clinical study for assessment of safety and tolerability, pharmacokinetics of «Licopid Fast», a lyophilisate for solution for injection, 0.125 mg» (Peptek JSC, Russia) in healthy volunteers at intramuscular administration. RCT No. 143 (03.28.2018). [Otkrytoe klinicheskoe issledovanie po ocenke bezopasnosti i perenosimosti, farmakokiniki preparata «Licopid Fast», liofilizat dlya prigotovleniya rastvora dlya in'ekcij, 0,125 mg» (AO «Peptek», Rossiya) u zdorovyh dobrovol'cev pri vnutrimyshechnom vvedenii. RKI №143 (28.03.2018)]. (In Russ.). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CiStatementGUID=cabe5465-891a-4ad8-a3a9-27c8ef393619&CIPermGUID=E96BE1CA-D873-4060-A077-EBD67F8B9373>. [Accessed: 24.02.2019].
  64. Dolgushina V.F., Telesheva L.F., Ahmatova A.N. et al. Clinico-immunological substantiation immunotropic therapy of chronic cervicitis associated with HPV infection. [Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie immunotropnoj terapii hronicheskogo cervicita, associirovannogo s papillomavirusnoj infekciej]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2009;3(57):58–62. (In Russ.).
  65. Kolesnikova N.V. Clinical and immunological efficacy of muramyl dipeptide (GMDP) in fertility disorders (scientific review). [Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' muramildipeptidov (GMDP) pri narusheniyah reproduktivnoj funkcii]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2017;24(5):120–8. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-120-128. (In Russ.).
  66. Manukhin I.B., Minkina G.M., Vysotskiy M.M., Kharlova O.G. Complex treatment of patients with local and diffuse condylomatosis of the uterine cervix. [Kompleksnoe lechenie pacientok s lokal'nym i rasprostranennym kondilomatozom shejki matki]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2005;4(11):20–4. (In Russ.).
  67. Mynbaev O.A., Eliseeva M.Yu., Manukhin I.B. et al. Immunomodulators' application in gynecology: myths and reality. [Primenenie immunomodulyatorov v ginekologii: mify i real'nost']. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2010;5(5):10–3. (In Russ.).
  68. Pinegin B.V., Minkina G.N., Manukhin I.B. et al. The effect of glucosaminylmuramyl dipeptide on the immune and clinical status in patients with cervical lesions by human papillomavirus. [Vliyaniye glykozaminilmuramildipeptida na immunnyj status i klinicheskoe sostoyaniye bol'nyh s porazheniem shejki matki virusom papillomy cheloveka]. *Immunologiya*. 1994;(3):46–9. (In Russ.).
  69. Rakhmatullina M.R., Nechaeva I.A. Immunotropic therapy with Licopid for children suffering from papilloma viral infection. [Immunotropnaya terapiya detej s papillomavirusnoj infekciej preparatom Licopid]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009;(6):109–12. (In Russ.).
  70. Stolyarova, U.V., Khvorostukhina, N.F., Mikheeva, Yu.V. Complex treatment of cervical papillomavirus infection. [Kompleksnoe lechenie papillomavirusnoj infekcii shejki matki]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2014;16(5–4):1456–8. (In Russ.).
  71. Khryanin A.A. Our response is resistance. Immunomodulating therapy of sexually transmitted infections from the standpoint of evidence-based medicine. [Nash otvet rezistentnosti. Immunomoduliruyushchaya terapiya infekcij, peredavaemyh polovym putyom, s pozicij dokazatel'noj mediciny]. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyj brak*. 2016;32(3):46–55. (In Russ.).
  72. Omelyanovsky V.V., Fedyaeva V.K., Musina N.Z. The concept of multi-criteria analysis of decision-making in the current system of health technology assessment in Russia. [Konceptiya mnogokriterial'nogo analiza prinyatiya reshenij v tekushchej sisteme ocenki tekhnologii v zdruvoohranenii Rossii]. *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;11(3):3–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007.
  73. Vatolin V.M., Sukhorukikh O.A., Galeeva Zh.A. et al. Methods of clinical assessment from the «Clinical Recommendations» resource of the Ministry of Healthcare of Russia: a systematic review. [Analiz dannyh o metodikah klinicheskoy ocenki, ukazannyh v klinicheskikh rekomendacijah, razmeshchennyh na informacionnom resurse Minzdrava Rossii «Rubrikator klinicheskikh rekomendacij». *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;11(1):56–63. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.056-063.
  74. Zhuravleva N.I., Shubina LS, Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. [Obzor metodik ocenki dostovernosti nauchnyh dokazatel'stv i ubeditel'nosti rekomendacij, primenyaemyh pri razrabotke klinicheskikh rekomendacij v Rossijskoj Federacii]. *FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2019;12(1):34–41. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41.
  75. Kolesnikova N.V., Kozlov I.G., Guryanova S.V. et al. Clinical and immunological efficiency of muramyl dipeptides in the treatment of atopic diseases. [Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' i perspektivy ispol'zovaniya muramildipeptidov v lechenii atopicheskikh zabolevanij]. *Medicinskaya immunologiya*. 2016;18(1):15–20. (In Russ.).
  76. Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Immunotropic effects of glucosaminylmuramyl dipeptide in herpes infection in children. [Immunotropnye efekty glykozaminilmuramildipeptida pri gerpeticheskoy infekcii u detej]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016;11(5):56–61. (In Russ.).
  77. Zhukova OV, Kononova S.V. Method «cost-effectiveness» in evaluation of antibiotic treatment of acytr obstructive bronchitis in children in hospital. [Metod «zatraty-effektivnost'» v ocenke antibiotikoterapii ostrogo obstruktivnogo bronhita u detej v

- usloviyah stacionara]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2016;9(3):30–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.3.030-037.
78. Musina N.Z, Tarasov V.V. Prospects for the use of methods of economic evaluation at the stage
79. of planning and organization of clinical studies. [Perspektivy primeneniya metodov kliniko-ekonomicheskogo analiza na etape planirovaniya i organizacii klinicheskikh issledovaniy]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2016;9(1):79–83. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.079-083.
80. Gomon Yu.M., Arepyeva MA, Balykina Yu.E. et al. Modeling microbial drug-resistance: from mathematics to pharmacoeconomics.
- [Prognozirovaniye rezistentnosti: ot matematicheskogo modelirovaniya k farmakoeconomike]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;11(1):27–36. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.027-036.
81. Teptsova T.S., Bezdenezhnykh T.P., Fedyayeva V.K. et al. Determination of a willingness-to-pay threshold and decision-making in financing the healthcare technologies. [Vozmozhnyye metodiki opredeleniya poroga gotovnosti platit' dlya prinyatiya reshenij o finansirovanii tekhnologiy zdavoohraneniya za schet byudzhetnyh sredstv]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018;11(3):13–22. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3.013-022.

**Сведения об авторах:**

**Макацария Александр Давидович** – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

**Бицадзе Виктория Омаровна** – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>.

**Хизроева Джамил Хизриевна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

**Викулов Георгий Христович** – к.м.н., директор НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций, ведущий врач-инфекционист, иммунолог-аллерголог Института ИКИПХ, ассистент кафедры ИКИПХ, кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института ФГАУ ВО «РУДН». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>.

**Гомберг Михаил Александрович** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ»; президент Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1070-5229>. Scopus Author ID: 6603854132.

**Хрянин Алексей Алексеевич** – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ; вице-президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8303>.

**About the authors:**

**Alexander D. Makatsariya** – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

**Victoria O. Bitsadze** – MD, PhD, Professor RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>.

**Jamilya Kh. Khizroeva** – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

**George Kh. Vikulov** – PhD, Director of the National Research Center for the Prevention and Treatment of Viral Infections, Leading Expert in Immunology and Infectious Diseases, IC and PCP, Assistant, Department of Infectious Diseases, Medical Institute PFUR. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2154-3429>.

**Mikhail A. Gomberg** – MD, PhD, Professor, Chief Researcher, MSPCDC Moscow Healthcare Department; President of the STD Experts Association. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1070-5229>. Scopus Author ID: 6603854132.

**Alexey A. Khryanin** – MD, PhD, Professor, Department of Dermatovenerology and Cosmetology; Vice President of the Society for Obstetrics, Gynecology and Dermatovenerology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9248-8303>.



# Офтальмологические критерии выбора оптимального варианта родоразрешения у беременных с миопией

О.В. Коленко<sup>1,2</sup>, Е.Л. Сорокин<sup>1,3</sup>, А.А. Филь<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Хабаровский филиал ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова"» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 680033 Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 211;

<sup>2</sup> КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края; Россия, 680000 Хабаровск, ул. Краснодарская, д. 9;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 680000 Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

**Для контактов:** Олег Владимирович Коленко, e-mail: [naukakhvmtk@mail.ru](mailto:naukakhvmtk@mail.ru)

## Резюме

В представленном обзоре рассматривается эволюция взглядов и мнений врачей-офтальмологов разных лет по вопросам, которые касаются офтальмологических и акушерских подходов к ведению беременности и родов у женщин с миопией высокой степени, понимания проблемы профилактики угрозы развития отслойки сетчатки в родах во взаимосвязи с улучшением диагностических возможностей ретиальной патологии. Показано, что профилактика риска интродоковой регматогенной отслойки сетчатки с начала 80-х годов прошлого века была направлена на выявление в период беременности периферических витреохориоретинальных дистрофий как ведущего фактора риска регматогенной отслойки сетчатки в родах. Представлены данные о состоянии гемодинамики глаза и внутриглазном давлении у женщин в момент родов. Даны основные современные стратегии ведения беременных с наличием периферических витреохориоретинальных дистрофий в период беременности и родов; представлены показания к естественному родоразрешению при миопии высокой степени, абсолютные и относительные показания к его выполнению естественным путем. Это отражено в конкретных критериях отбора для естественного родоразрешения.

**Ключевые слова:** беременность, роды, периферические витреохориоретинальные дистрофии, регматогенная отслойка сетчатки, миопия высокой степени

Статья поступила: 21.12.2018; в доработанном виде: 16.04.2019; принята к печати: 11.06.2019.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования:** Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Филь А.А. Офтальмологические критерии выбора оптимального варианта родоразрешения у беременных с миопией. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):156–163. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.156-163.

## Ophthalmological criteria for choice of optimal mode of delivery in pregnant women with myopia

Oleg V. Kolenko<sup>1,2</sup>, Evgenii L. Sorokin<sup>1,3</sup>, Anastasia A. Fil'<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Khabarovsk branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK "Eye Microsurgery"», Health Ministry of Russian Federation; 211 Tikhookeanskaya St., Khabarovsk 680033, Russia;

<sup>2</sup> Postgraduate Institute for Public Health Workers, Health Ministry of Khabarovsk Territory; 9 Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680000, Russia;

<sup>3</sup> Far Eastern State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 35 Muravyov-Amurskii St., Khabarovsk 680000, Russia

**Corresponding author:** Oleg V. Kolenko, e-mail: [naukakhvmtk@mail.ru](mailto:naukakhvmtk@mail.ru)

### Abstract

This review examines the evolution of views and opinions on issues related to the management of pregnancy and childbirth in women with high myopia. Special attention is given to the threat of retinal detachment and its prevention during pregnancy and delivery; the need for improving the diagnosis of retinal abnormalities is also addressed. Our analysis indicates that since the early 1980s, pregnancy associated peripheral vitreochorioretinal dystrophy was considered a leading risk factor for rhegmatogenous retinal detachment during childbirth. Here, we present data on the eye hemodynamics and intraocular pressure in women at the time of delivery. We also discuss current strategies of pregnancy management in women with peripheral vitreochorioretinal dystrophy. In addition, absolute and relative indications for natural delivery in women with high myopia are presented together with ophthalmological requirements for natural delivery.

**Key words:** pregnancy, delivery, peripheral vitreochorioretinal dystrophy, rhegmatogenous retinal detachment, high myopia

**Received:** 21.12.2018; **in the revised form:** 16.04.2019; **accepted:** 11.06.2019.

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

**For citation:** Kolenko O.V., Sorokin E.L., Fil A.A. Ophthalmological criteria for choice of optimal mode of delivery in pregnant women with myopia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):156–163. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.156-163.

## Введение / Introduction

Миопия высокой степени и беременность – такое сочетание всегда настораживало офтальмологов, что обусловлено повышенным риском регматогенной отслойки сетчатки (РОС) в родах. Данная аксиома прочно укоренилась в умах врачей различного профиля. Поскольку доля миопии среди беременных достаточно значительна – не менее 20 % [1], соответственно проблема выбора тактики ведения предродового периода и родов часто встает как перед офтальмологом, так и перед акушером. Но эта тактика менялась с течением времени. Как это происходило, и отражено в данном обзоре.

## Эволюция формирования тактики ведения родов при миопии

В 20–60-е годы прошлого века ввиду отсутствия ясных представлений о последствиях естественного родоразрешения при миопии высокой степени большинство офтальмологов рекомендовали при беременности у данных женщин выполнять кесарево сечение. Они полагали, что естественное родоразрешение создает слишком высокий риск интратродовой РОС [2–5]. Существовало даже мнение о том, что не стоит сохранять беременность при развитии отслойки сетчатки на единственно зрячем глазу [4]. Другие офтальмологи, напротив, рекомендовали выполнять

родоразрешение естественным путем, опасаясь дополнительных хирургических манипуляций из-за возможности риска осложнений как для плода, так и для роженицы [3]. В эти годы среди офтальмологов и акушеров все же доминировало мнение о высоком риске развития РОС при естественном родоразрешении у беременных с осложнённой близорукостью [4, 6, 7].

Ввиду этого постепенно устоялась тенденция исключения естественного родоразрешения при наличии миопии высокой степени, т. е. рекомендовалось выполнять операцию кесарева сечения [8, 9]. Необходимость такого подхода аргументировалась интратродовыми изменениями системной гемодинамики и скорости кровотока в сосудах головного мозга [10]. Подобная опасность развития РОС во время родов повлекла за собой значительное увеличение частоты выполнения операций кесарева сечения [7, 11]. Наряду с этим ряд авторов подвергли сомнению целесообразность подобной стратегии, поскольку последствия выполнения операции кесарева сечения негативны как для будущей матери, так и для ребенка [3, 12].

Поводом для подобных сомнений в правомерности повсеместного выполнения операций кесарева сечения при миопии являлось то, что критерием исключения естественного родоразрешения являлась степень миопии, хотя уже стали появляться сведения о том, что основным фактором риска развития РОС является наличие дегенеративных изменений глазного дна, более часто выявляемых у лиц с миопией [13]. Ряд исследователей, однако, не находили все же убедительной взаимосвязи родов и риска возникновения РОС [9, 14–17].

#### **Выявление прогностически опасных клинических форм витреохориоретинальных дистрофий как критерий выбора метода родоразрешения у беременных с близорукостью**

К 50-м годам прошлого века офтальмологи установили, что РОС развивается в глазах с исходным наличием прогностически опасных разновидностей периферических витреохориоретинальных дистрофий (ПВХРД). Был предложен метод их профилактического лечения – ограничительная лазерная коагуляция сетчатки (ОЛКС) [18]. Нередко причиной развития ПВХРД является растяжение фиброзной капсулы глаза, что ведет, соответственно, к истончению структур сетчатки, уменьшению в ней уровня гемодинамики и микроциркуляции. Особенно ощутимо это происходит в анатомических зонах экватора сетчатки и в периферических отделах [6, 19–21]. Как выяснилось, при беременности в ряде случаев также ослабляется ригидность склеры с тенденцией к ее растяжению и уменьшению гемодинамики в задних отделах глаз [11, 22].

При профилактическом офтальмологическом исследовании более 600 женщин фертильного возраста

у 14,6 % было выявлено наличие ПВХРД, причем в их структуре прогностически опасные формы ПВХРД занимали более половины случаев. У большинства беременных (50–80 %) к III триместру формировалось уменьшение ригидности склеры и показателей гемодинамики глаз, что коррелировало со степенью и клиническими формами близорукости [23]. Даже после родов более чем у трети женщин не было отмечено их возврата к исходным значениям [22]. У 77 % женщин период беременности сопровождался прогрессированием ПВХРД [22, 24–27], но с различной интенсивностью. Это, как оказалось, было напрямую обусловлено степенью снижения исходной гемодинамики глаза к III триместру [26]. Поэтому ОЛКС было рекомендовано выполнять в зависимости от интенсивности прогрессирования ПВХРД, т. е. наносить коагуляты с различными степенями плотности расположения друг к другу. К выполнению операции кесарева сечения стоит прибегать лишь при высокой интенсивности прогрессирования ПВХРД в период беременности: повышении площади ПВХРД более чем на 25 % от исходной, невзирая на выполненную ОЛКС [24, 27–30].

Появление конкретных критериев позволило объективизировать и уточнить стандарты офтальмологического обследования беременных, впервые включив туда такие термины, как «ПВХРД» и их «прогностически опасные клинические формы». Тем самым удалось стандартизировать выбор тактики родоразрешения, сделав его менее зависящим от мнения отдельных офтальмологов [31–33].

При гестозах отмечается более выраженная степень снижения уровня гемодинамики глаза, что способно влиять на прогрессирование близорукости [34, 35]. В связи с этим женщинам с миопией при подготовке к родам рекомендовалось назначение курса сосудисто-метаболической терапии [36, 37], а для профилактики подъема внутриглазного давления в период родов – выполнение длительной эпидуральной анестезии [38]. Подобные подходы позволяют, по мнению исследователей, не прибегать к операции кесарева сечения даже в случаях осложненной близорукости высоких степеней. Данное хирургическое вмешательство рекомендовалось лишь в редких случаях: при сочетании высокой степени миопии с какой-либо акушерской и экстрагенитальной патологией, а также при наличии единственного глаза с высокой степенью дегенеративной миопии. В остальных же случаях, по их мнению, следует осуществлять роды естественным путем, дополняя их длительной эпидуральной анестезией, спазмолитической и антиоксидантной терапией [38, 39].

Согласно рекомендациям ряда авторов, всем беременным следует проводить офтальмоскопию с тщательным исследованием периферических отделов сетчатки. Ее следует выполнять в сроки 10–14 нед беременности [13, 40]. В случаях выявления прогностически опасных видов ПВХРД (решетчатая, инеевидная дистрофия, ретиношизис) следует обязательно у

профилактических целях выполнять ОЛКС. При этом родоразрешение можно рекомендовать естественным путем [40]. В случаях, когда у женщины в период беременности было выполнено какое-либо офтальмохирургическое вмешательство, вопрос о выборе метода родоразрешения решается индивидуально, как правило, за 1 мес до родов.

### Современная тактика выбора родоразрешения при миопии

Данные целого ряда современных авторов показывают, что физиологически протекающая беременность существенно не влияет на состояние глаза с миопической рефракцией, поэтому, соответственно, показания к родоразрешению у них не должны основываться на степени близорукости. Для этого следует использовать критерии наличия прогностически опасных форм ПВХРД и степени их выраженности [16, 41]. Поэтому наличие близорукости более 6,25 диоптрий при нормальном офтальмоскопическом состоянии сетчатки отныне не должно являться показанием для искусственного родоразрешения.

Абсолютными противопоказаниями к естественному родоразрешению по офтальмологическим показаниям служат: впервые выявленная либо прооперированная после 30–40-й недели беременности РОС; наличие РОС на единственно зрячем глазу; поздно выполненная ОЛКС по поводу ПВХРД (накануне предполагаемых родов), когда еще не успели сформироваться хориоретинальные спайки в зонах лазерной коагуляции [40]. Одним из относительных противопоказаний к родоразрешению через естественные пути служат ранее оперированная РОС, обширные зоны ПВХРД с захватом площади более одного квадранта глазного дна [40].

Формирование прогностически опасных форм ПВХРД, как показали исследования последних десятилетий, не является уделом лишь близорукости высокой степени. Нередко зоны ПВХРД на глазном дне выявляются у беременных как с эметропической, так и с гиперметропической разновидностью рефракции (24,4 и 10,5 % соответственно) [23, 31, 42–44], а также при слабой и средней степенях миопии [15, 23]. В связи с этим ряд авторов полагают, что эффективным методом профилактики риска РОС в родах является предварительно выполненная ОЛКС с созданием прочного вала лазерных коагулятов вокруг участка ПВХРД. Рекомендуемые сроки ее выполнения – период от 14-й до 36-й недели беременности. При наличии презкламписии рекомендуется выполнять офтальмологический осмотр на 10–12-й неделе беременности и за 4–6 нед до родов [15, 45].

У подавляющего большинства беременных после проведения лазеркоагуляции прогностически опасных разновидностей ПВХРД не было обнаружено противопоказаний к проведению родов естествен-

ным путем [46]. При родах без исключения потуг у всех этих женщин они прошли без офтальмологических осложнений. Поэтому, по мнению авторов, следует осуществлять выбор метода родоразрешения на основе отсутствия либо наличия прогностически опасных видов ПВХРД. Только в случаях выявления РОС либо позднем выявлении прогностически опасных форм ПВХРД (35–37 нед беременности и более) необходимо выбирать метод операции кесарева сечения [46].

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что, по мнению большинства современных офтальмологов, осмотры глазного дна в период беременности следует в обязательном порядке проводить как на 10–14-й неделе, так и на 28–30-й неделе, в отдельных случаях – на 37–38-й неделе беременности. Офтальмологический осмотр необходимо выполнять лишь после создания максимальной степени мидриаза. При офтальмоскопии необходимо тщательно обследовать всю поверхность сетчатки вплоть до зубчатой линии для выявления участков ПВХРД. Особое внимание нужно уделять тщательному осмотру экваториальных и периферических отделов сетчатки, где чаще всего локализуются ПВХРД [2, 3, 22, 44, 46–49]. Но и при выявлении зон ПВХРД офтальмологу необходимо уточнять их принадлежность к прогностически опасной клинической разновидности, тщательно оценить ее площадь [19]. При этом необходимо обязательное проведение ОЛКС выявленных зон ПВХРД с последующим динамическим наблюдением офтальмологом (критерии: наличие и интенсивность прогрессирования ПВХРД после выполнения ОЛКС).

Формулирование ограничений к естественному родоразрешению беременной с миопией высокой степени в настоящее время основано на выявлении офтальмологом прогностически опасных видов ПВХРД, оценке степени их тяжести. При этом степень миопической рефракции перестала играть решающую роль. Но даже в случаях наличия морфологических изменений сетчатки все же показания к исключению естественных потуг имеются далеко не во всех случаях. Их определяет офтальмолог, основываясь на степени тяжести данной прогностически опасной разновидности ПВХРД в плане внутриродового риска формирования РОС [50].

### Заключение / Conclusion

Современная профилактика риска РОС включает проведение офтальмоскопии беременной двукратно: в I и в III триместрах беременности; при этом особое внимание обращается на состояние периферических отделов сетчатки, что необходимо для своевременного выявления прогностически опасных видов ПВХРД. При этом наличие высокой степени миопии перестало играть решающую роль.

## Литература:

- Гуляева Л.С., Винтерштейн М.В. Ведение беременности и родов у женщин с миопией. *Медицинский журнал*. 2018;(1):67–9.
- Быкова А.И. Близорукость и беременность. IV Съезд офтальмологов Украинской ССР: материалы. Киев: *Здоров'я*, 1964. 552–4.
- Жалмухамедов К.Б. Ведение беременности и родов при некоторых заболеваниях глаз: методические рекомендации. *Алма-Ата*, 1988. 23 с.
- Иванов В.В. Влияние беременности и родов на орган зрения при близорукости. Автореф. дис. канд. мед. наук. *М.*, 1972. 24 с.
- Мусабейли У.Х. Заболевания глаз при патологии беременности. *Баку*, 1965. 180 с.
- Аветисов Э.С., Фридман Ф.Е., Саксонова Е.О., Тарутта Е.П. Роль растяжения склеры в генезе миопических витреохориоретинальных дистрофий. *Офтальмологический журнал*. 1988;(3):137–8.
- Букшпан Э.С. Глазное дно при нормальной и патологической беременности. *М.*, 1962. 167 с.
- Neri A., Grausbord R., Kremer I. The management of labor in high myopic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1985;19(5):277–9.
- Huser M., Miklica J., Treister G. Delivery management in patients with eye disease. 16 European Congress of Obstetrics and Gynecology EACO, EBCOG: abstract book. *Malmö*, 2001. 10.
- Брянцев М.Д. Оценка центральной гемодинамики и органичного кровотока при артериальной гипертензии в третьем триместре беременности. Автореф. дис. канд. мед. наук. *Иваново*, 2010. 25 с.
- Ахвледиани К.Н. Оптимизация родоразрешения беременных с миопией средней и высокой степени. Автореф. дис. канд. мед. наук. *М.*, 2001. 25 с.
- Еникеева Ю.Д., Ахмадеева Э.Н. Влияние способа родоразрешения на процессы постнатальной адаптации новорожденных детей. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;6(5):145–50.
- Перцева Г.М., Борщева А.А., Ян-Чобанян И.С. Беременность и роды при миопии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):108–10.
- Mathew D.J., Sarma S.K., Basaiawmoit J.V. An unusual case of extensive lattice degeneration and retinal detachment. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(7):ND01–2. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20312.8096.
- Петраевский А.В., Гндоян А.В. Оценка реальных факторов риска отслойки сетчатки и определение показаний к профилактической лазеркоагуляции сетчатки у беременных. *Офтальмология*. 2006;3(3):48–54.
- Chyla J., Trzcinska-Dabrowska Z., Roszkowski P.I., Marianowski L. Management of myopic women in labour. *Ginecol Pol*. 1984;55(3):193–4.
- Eisherbiny S.M., Benson S.M. Retinal detachment and the second stage of labour: a survey of regional practice and literature review. *J Obstet Gynaecol*. 2003;23(2):114–7.
- Carpineto P., Ciacagliani M., Mastropasqua L. Retinal detachment prophylaxis. *Ophthalmology*. 2002;109(2):217–8.
- Егоров В.В., Коленко О.В. Периферические витреохориоретинальные дистрофии сетчатки: классификация, клиника и лечение: учебное пособие для врачей. *Хабаровск*, 2013. 108 с.
- Celorlo J.M., Pruett R.C. Prevalence of lattice degeneration and its relation to axial length in severe myopia. *Am J Ophthalmol*. 1991;11(1):20–3.
- Lewis H. Peripheral retinal degeneration and the risk of retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):155–60.
- Коленко О.В. Прогнозирование клинического течения и профилактика прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий у беременных женщин в период беременности и после родов. Автореф. дис. канд. мед. наук. *М.*, 2003. 24 с.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Взаимосвязь конституционального типа системной гемодинамики с формированием периферических витреохориоретинальных дистрофий в период беременности. *Вестник офтальмологии*. 2002;(3):20–2.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Дифференцированные подходы к проведению лечебных и профилактических мероприятий у беременных женщин с наличием периферических витреохориоретинальных дистрофий. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Лазерная рефракционная и интраокулярная хирургия»: тезисы докладов. *СПб.*, 2002. 77–8.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Изучение возможной причинной связи между формированием острой сосудистой патологии глаза у женщин и перенесенным ОПГ-гестозом. *Бюллетень СО РАМН*. 2009;29(4):85–7.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Клиническая тактика активного ведения беременных с наличием витреохориоретинальных дистрофий и ее эффективность. Научно-практическая конференция «Комплексное применение лазеров в офтальмологии, новые технологии»: тезисы докладов. *Калуга*, 1999. 20–1.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Профилактика прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий и отслойки сетчатки у беременных с помощью ограничительной лазерной коагуляции. I Евроазиатская конференция по офтальмохирургии: тезисы докладов. *Екатеринбург*, 1998. 80–1.
- Жиров А.Л., Кравченко И.З., Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Клиническая эффективность профилактической лазеркоагуляции при периферических дистрофиях сетчатки. Зональная конференция офтальмологов Сибири и Дальнего Востока «Актуальные проблемы офтальмологии»: тезисы докладов. *Благовещенск*, 1997. 125–7.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Состояние гемомикроциркуляции глаза у женщин с миопией во время беременности. Научно-практическая конференция «Проблемы офтальмологии в Дальневосточном регионе»: тезисы докладов. *Владивосток*, 2000. 107–8.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Клиническая эффективность профилактики ретинальных осложнений у беременных женщин с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями. Новые лазерные технологии в офтальмологии: Сборник научных трудов. *Калуга*, 2002. 70–1.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В. Проведение профилактической лазеркоагуляции сетчатки у женщин с осложнённой ОПГ-гестозом и физиологической беременностью и различными вариантами клинического течения ПВХРД. Научно-практическая конференция с международным участием «Новое в офтальмологии»: тезисы докладов. *Одесса*, 2005. 177–8.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Пшеничных М.В. Состояние глазного дна у беременных с ОПГ-гестозом. *Офтальмологический журнал*. 2006;3(1):206–8.
- Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Пшеничных М.В. и др. Диспансеризация женщин с физиологической и осложнённой ОПГ-гестозом беременностью и наличием ПВХРД. Научно-практическая конференция «Проблемы развития медицинской реабилитации на Дальнем Востоке»: тезисы докладов. *Хабаровск*, 2005. 75–8.
- Амриджинова Ш.А., Нагай М.Ю., Сулайманова Д.А., Рахимов У.Р. Клиническое течение миопии высокой степени у женщин с физиологической беременностью и гестозами. *Тюменский медицинский журнал*. 2011;(2):56–9.
- Камилов Х.М., Ходжиметов А.А., Туракулова Д.М. Роль факторов гуморального иммунитета и лизосомальных ферментов в генезе миопических хориоретинальных дистрофий у беременных женщин. *Врач-аспирант*. 2010;38(1):74–7.
- Алигаджиева Л.Г. Миопия средней и высокой степени у беременных, методы родоразрешения. *Вестник офтальмологии*. 2007;(4):54–6.
- Алигаджиева Л.Г., Нероев В.В., Сарыгина О.И., Гафурова Л.Г. Роль реоофтальмографии в оценке гемодинамики глаза у беременных с миопией. *Вестник офтальмологии*. 2008;(2):42–7.
- Травкин А.Г., Логутова Л.С., Ахвледиани К.Н. и др. Особенности родоразрешения при гестозе беременных с миопией. *Вестник офтальмологии*. 2007;(4):26–30.
- Ткачева И.И. Родоразрешение беременных с применением окситоцина и длительной перидуральной анестезии. Автореф. дис. канд. мед. наук. *М.*, 1986. 22 с.

40. Саксонова Е.О., Гурьева Н.В., Панкрушова Т.Г. Родоразрешение при миопии. Международный симпозиум МНИИГБ им. Гельмгольца «Близорукость, нарушения рефракции, аккомодации и глазодвигательного аппарата»: тезисы докладов. М., 2001. 79–80.
41. Каноков В.Н., Хлынцева З.Б., Царькова В.В. и др. Обоснование принципов ведения беременности и родов после некоторых хирургических вмешательств на глазном яблоке: методические рекомендации. Оренбург, 1996. 10 с.
42. Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Состояние показателей акустической плотности склеры глаза у женщин в различные триместры беременности, осложненной ОПГ-гестозом. Научно-практическая конференция «Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии»: тезисы докладов. М., 2004. 213–5.
43. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Помыткина Н.В. и др. Антифосфолипидный синдром как вероятный фактор формирования острых сосудистых расстройств сетчатки и зрительного нерва у женщин в отдаленные сроки после родов. Дальневосточный медицинский журнал. 2011;(1):65–7.
44. Петрова О.Ю. Особенности клинического лечения миопии при физиологической беременности, гестозе и в послеродовом периоде. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004. 22 с.
45. Алисинок Е.С., Самарина Е.А. Тактика ведения беременности и родов у женщин с миопией. *Репродуктивное здоровье в Беларуси*. 2009;(4):52–6.
46. Краснощекова Е.Е., Панкрушова Т.Г., Бойко Э.В. Периферические витреохориоретинальные дистрофии и отслойка сетчатки у беременных: диагностика, лечение, выбор метода родоразрешения. *Вестник офтальмологии*. 2009;(2):40–5.
47. Абрамченко В.В., Моисеев В.Н., Саркисян И.К., Власов И.Н. Основные показатели гемодинамики у беременных и рожениц в норме и при позднем токсикозе беременных. *Акушерство и гинекология*. 1992;(3):17–8.
48. Бабаев В.А., Мазурская Н.М., Ахвледiani К.Н., Логутова Л.С. Оптимизация анестезиологического обеспечения родоразрешения у пациенток с миопией средней и высокой степени. *Анестезиология и реаниматология*. 2002;(4):23–5.
49. Шалаевский П.В. Ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин с миопией. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004. 22 с.
50. Ботова Е.А., Иванова И.В., Дамбаева А.Р. и др. Кесарево сечение в современном акушерстве. *Вестник Бурятского госуниверситета*. 2009;(12):72–4.

## References:

1. Gulyaeva LS, Vinterstein M.V. Management of pregnancy and childbirth in women with myopia. [Vedenie beremennosti i rodov u zhenshchin s miopiej]. *Medicinskij zhurnal*. 2018;(1):67–9. (In Russ.).
2. Bykova A.I. Myopia and pregnancy. IV Congress of Ophthalmologists of the Ukrainian SSR. [Blizorukost' i beremennost']. IV S'ezd oftal'mologov Ukrainskoj SSR. Kiev: Zdorov'ya, 1964. 552–4. (In Russ.).
3. Zhalmukhamedov K. B. Management of pregnancy and childbirth in certain eye diseases: guidelines. [Vedenie beremennosti i rodov pri nekotoryh zabolovaniyah glaz: metodicheskie rekomendacii]. *Alma-Ata*, 1988. 23 s. (In Russ.).
4. Ivanov V.V. Effect of pregnancy and childbirth on the organ of vision with myopia. [Vliyanie beremennosti i rodov na organ zreniya pri blizorukosti]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 1972. 24 s. (In Russ.).
5. Musabeyli U.Kh. Eye diseases in the pathology of pregnancy. [Zabolovaniya glaz pri patologii beremennosti]. *Baku*, 1965. 180 s. (In Russ.).
6. Avetisov E.S., Fridman F.E., Saksonova E.O., Tarutta E.P. Role of sclera stretching in the genesis of myopic vitreochorioretinal dystrophies. [Rol' rastyazheniya sklery v geneze miopicheskikh vitreochorioretinal'nyh distrofij]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1988;(3):137–8. (In Russ.).
7. Bukshpan E.S. Ocular fundus during normal and pathological pregnancy. *Moskva*, 1962. 167 p. (In Russ.).
8. Neri A., Grausbord R., Kremer I. The management of labor in high myopic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1985;19(5):277–9.
9. Huser M., Miklica J., Trelster G. Delivery management in patients with eye disease. 16 European Congress of Obstetrics and Gynecology EACO, EBCOG: abstract book. *Malmo*, 2001. 10.
10. Bryantsev M.D. Assessment of central hemodynamics and organ blood flow in arterial hypertension in the third trimester of pregnancy. [Ocenka central'noj gemodinamiki i organnogo krovotoka pri arterial'noj gipertenzii v tret'em trimestre beremennosti]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Ivanovo*, 2010. 25 c. (In Russ.).
11. Akhvlediani K.N. Optimization of anesthesiological management of the delivery in women with moderate and high myopia. [Optimizaciya rodorazresheniya beremennyh s miopiej srednej i vysokoj stepeni]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2001. 25 s. (In Russ.).
12. Enikeeva Yu.D., Akhmadeeva E.N. Effect of delivery method on processes of newborns postnatal adaptation. [Vliyanie sposoba rodorazresheniya na processy postnatal'noj adaptacii novorozhdennyh detej]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2011;6(5):145–50. (In Russ.).
13. Pertseva G.M., Borscheva A.A., Jan-Chobanyan I.S. Pregnancy and childbirth in myopia. [Beremennost' i rody pri miopii]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018;25(1):108–10. (In Russ.).
14. Mathew D.J., Sarma S.K., Basaiamtoit J.V. An unusual case of extensive lattice degeneration and retinal detachment. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(7):ND01–2. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20312.8096.
15. Petraevsky A.V., Gndoyan A.V. Evaluation of real risk factors for retina detachment and determination of indications for prophylactic laser coagulation of retina in pregnant women. [Ocenka real'nyh faktorov riska otsojki setchatki i opredelenie pokazanij k profilakticheskoj lazerkoagulyacii setchatki u beremennyh]. *Oftal'mologiya*. 2006;3(3):48–54. (In Russ.).
16. Chyla J., Trzcińska-Dabrowska Z., Roszkowski P.I., Marianowski L. Management of myopic women in labour. *Ginecol Pol*. 1984;55(3):193–4.
17. Eisherbiny S.M., Benson S.M. Retinal detachment and the second stage of labour: a survey of regional practice and literature review. *J Obstet Gynaecol*. 2003;23(2):114–7.
18. Carpineto P., Ciacagliani M., Mastropasqua L. Retinal detachment prophylaxis. *Ophthalmology*. 2002;109(2):217–8.
19. Egorov V.V., Kolenko O.V. Peripheral vitreochorioretinal dystrophies: classification, clinical picture and treatment: educational guide for physicians. [Perifericheskie vitreochorioretinal'nye distrofii setchatki: klassifikaciya, klinika i lechenie: uchebnoe posobie dlya vrachej]. *Habarovsk*, 2013. 108 s. (In Russ.).
20. Celorlo J.M., Pruett R.C. Prevalence of lattice degeneration and its relation to axial length in severe myopia. *Am J Ophthalmol*. 1991;11(1):20–3.
21. Lewis H. Peripheral retinal degeneration and the risk of retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 2003;136(1):155–60.
22. Kolenko O.V. Predicting the clinical course and preventing the progression of peripheral vitreochorioretinal dystrophies in pregnant women during pregnancy and after childbirth. [Prognozirovanie klinicheskogo techeniya i profilaktika progressirovaniya perifericheskikh vitreochorioretinal'nyh distrofij u beremennyh zhenshchin v period beremennosti i posle rodov]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2003. 24 s. (In Russ.).
23. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. The relationship of the constitutional type of systemic hemodynamics with the formation of peripheral vitreochorioretinal dystrophies during pregnancy. [Vzaimosvyaz' konstitucional'nogo tipa sistemnoj gemodinamiki s formirovaniem perifericheskikh vitreochorioretinal'nyh distrofij v period beremennosti]. *Vestnik oftal'mologii*. 2002;(3):20–2. (In Russ.).
24. Kolenko O.V., Sorokin E.L. Differentiated approaches to the implementation of medical and preventive measures in pregnant women with peripheral vitreochorioretinal dystrophies. [Differencirovannye podhody k provedeniyu lechebnyh i profilakticheskikh meropriyatij u beremennyh zhenshchin s nalichiem perifericheskikh vitreochorioretinal'nyh distrofij]. *Vserossijskaya nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Lazernaya refrakcionnaya i intraokulyarnaya hirurgiya»: tezisy dokladov. Saint Petersburg*, 2002. 77–8. (In Russ.).
25. Kolenko O.V., Sorokin E.L. The study of a possible causal relationship between the formation of acute vascular pathology of the eye in women with OPG-gestosis. [Izuchenie vozmozhnoj prichinnoj

- svyazi mezhdru formirovaniem ostroj sosudistoj patologii glaza u zhenshchin i perenesenym OPG-gestozom]. *Byulleten' SO RAMN*. 2009;29(4):85–7. (In Russ.).
26. Kolenko O.V., Sorokin E.L. Clinical tactics of active management of pregnant women with the presence of vitreochorioretinal dystrophies and its effectiveness. [Klinicheskaya taktika aktivnogo vedeniya beremennyh s nalichiem vitreochorioretinal'nyh distrofij i ee effektivnost']. Nauchno-prakticheskaya konferenciya «Kompleksnoe primeneniye lazerov v oftal'mologii, novye tekhnologii»: tezisy dokladov. *Kaluga*, 1999. 20–1. (In Russ.).
27. Kolenko O.V., Sorokin E.L. Prevention of the progression of peripheral vitreochorioretinal dystrophies and retinal detachment in pregnant women by restrictive laser coagulation. [Profilaktika progressirovaniya perifericheskikh vitreochorioretinal'nyh distrofij i otslojki setchatki u beremennyh s pomoshch'yu ogranichitel'noj lazernoj koagulyacii]. I Evroaziatskaya konferenciya po oftal'mohirurgii: tezisy dokladov. *Ekaterinburg*, 1998. 80–1. (In Russ.).
28. Zhiron A.L., Kravchenko I.Z., Kolenko O.V., Sorokin E.L. Clinical efficacy of preventive laser coagulation in peripheral retinal dystrophies. [Klinicheskaya effektivnost' profilakticheskoy lazerkoagulyacii pri perifericheskikh distrofiyah setchatki]. Zonal'naya konferenciya oftal'mologov Sibiri i Dal'nego Vostoka «Aktual'nye problemy oftal'mologii»: tezisy dokladov. *Blagoveshchensk*, 1997. 125–7. (In Russ.).
29. Kolenko O.V., Sorokin E.L. The state of hemocirculation of the eye in women with myopia during pregnancy. [Sostoyaniye gemomikrocirkulyacii glaza u zhenshchin s miopiej vo vremya beremennosti]. Nauchno-prakticheskaya konferenciya «Problemy oftal'mologii v Dal'nevostochnom regione»: tezisy dokladov. *Vladivostok*, 2000. 107–8. (In Russ.).
30. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Clinical efficacy of prevention of retinal complications in pregnant women with peripheral vitreochorioretinal dystrophies. [Klinicheskaya effektivnost' profilaktiki retinal'nyh oslozhnenij u beremennyh zhenshchin s perifericheskimi vitreochorioretinal'nymi distrofiyami]. Novye lazernye tekhnologii v oftal'mologii: Sbornik nauchnyh trudov. *Kaluga*, 2002. 70–1. (In Russ.).
31. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Egorov V.V. Conducting preventive laser coagulation of the retina in women with complicated OPG-gestosis and physiological pregnancy and various variants of the clinical course of peripheral vitreochorioretinal dystrophies. [Provedeniye profilakticheskoy lazerkoagulyacii setchatki u zhenshchin s oslozhnyonnoy OPG-gestozom i fiziologicheskoy beremennost'yu i razlichnymi variantami klinicheskogo techeniya PVHRD]. Nauchno-prakticheskaya konferenciya s mezhdunarodnym uchastiem «Novoe v oftal'mologii»: tezisy dokladov. *Odessa*, 2005. 177–8. (In Russ.).
32. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Pshenichnov M.V. Condition of the fundus in pregnant women with OPG-gestosis. [Sostoyaniye glaznogo dna u beremennyh s OPG-gestozom]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 2006;3(1):206–8. (In Russ.).
33. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Pshenichnov M.V. et al. Clinical examination of women with physiological and complicated by OPG-gestosis pregnancy and the presence peripheral vitreochorioretinal dystrophies. [Dispanserizatsiya zhenshchin s fiziologicheskoy i oslozhnyonnoy OPG-gestozom beremennost'yu i nalichiem PVHRD]. Nauchno-prakticheskaya konferenciya «Problemy razvitiya medicinskoj rehabilitacii na Dal'nem Vostoke»: tezisy dokladov. *Habarovsk*, 2005. 75–8. (In Russ.).
34. Amriddinova Sh.A., Nagai M.Yu., Sulaimanova D.A., Rakhimov U.R. Clinical course of high myopia in women with physiological pregnancy and gestosis. [Klinicheskoe techeniye miopii vysokoj stepeni u zhenshchin s fiziologicheskoy beremennost'yu i gestozami]. *Tyumenskij medicinskij zhurnal*. 2011;(2):56–9. (In Russ.).
35. Kamilov Kh.M., Khodzhimetov A.A., Turakulova D.M. The role of humoral immunity factors and lysosomal enzymes in the genesis of myopic chorioretinal dystrophies in pregnant women. [Rol' faktorov gumoral'nogo immuniteta i lizosomal'nyh fermentov v geneze miopicheskikh hiorioretinal'nyh distrofij u beremennyh zhenshchin]. *Vrach-aspirant*. 2010;38(1):74–7. (In Russ.).
36. Aligadzhieva L.G. Average and high myopia in pregnant women, methods of delivery. [Miopiya srednej i vysokoj stepeni u beremennyh, metody rodorazresheniya]. *Vestnik oftal'mologii*. 2007;(4):54–6. (In Russ.).
37. Aligadzhieva L.G., Neroev V.V., Sarygina O.I., Gafurova L.G. Role of rheophthalmography in the assessment of ocular hemodynamics in pregnant women with myopia. [Rol' reoftal'mografii v ocenke gemodinamiki glaza u beremennyh s miopiej]. *Vestnik oftal'mologii*. 2008;(2):42–7. (In Russ.).
38. Travkin A.G., Logutova L.S., Akhvediani K.N. et al. The specific features of delivery in women with gestosis and myopia. [Osobennosti rodorazresheniya pri gestoze beremennyh s miopiej]. *Vestnik oftal'mologii*. 2007;(4):26–30. (In Russ.).
39. Tkacheva I.I. Delivery of pregnant women with the use of oxytocin and prolonged epidural anesthesia. [Rodorazresheniye beremennyh s primeneniem oksitocina i dlitel'noj peridural'noj anestezii]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 1986. 22 s. (In Russ.).
40. Saksonova E.O., Gurieva N.V., Pankrushova T.G. Delivery in myopia. [Rodorazresheniye pri miopii]. Mezhdunarodnyj simpozium MNIIG im. Gel'mgol'ca «Blizorukost', narusheniya refrakcii, akkomodacii i glazodvigatel'nogo apparata»: tezisy dokladov. *Moskva*, 2001. 79–80. (In Russ.).
41. Kanyukov V.N., Khylyntseva Z.B., Tsarkova V.V. et al. Argumentation of the principles of pregnancy and childbirth management after some surgical interventions on the eyeball: guidelines. [Obosnovaniye principov vedeniya beremennosti i rodov, posle nekotoryh hirurgicheskikh vmeshatel'stv na glaznom yabloke: metodicheskie rekomendacii]. *Orenburg*, 1996. 10 s. (In Russ.).
42. Kolenko O.V., Sorokin E.L. Parameters of the acoustic density of the eye sclera in women in various trimesters of pregnancy complicated by OPG-gestosis. [Sostoyaniye pokazatelej akusticheskoy plotnosti sklery glaza u zhenshchin v razlichnyye trimestry beremennosti, oslozhnyonnoy OPG-gestozom]. Nauchno-prakticheskaya konferenciya «Sovremennye metody luchevoj diagnostiki v oftal'mologii»: tezisy dokladov. *Moskva*, 2004. 213–5. (In Russ.).
43. Kolenko O.V., Sorokin E.L., Pomytkina N.V. et al. Antiphospholipid syndrome as a likely factor in the formation of acute vascular disorders of the retina and optic nerve in women late after delivery. [Antifosfolipidnyj sindrom kak veroyatnyj faktor formirovaniya ostryh sosudistyh rasstrojstv setchatki i zritel'nogo nerva u zhenshchin v otdalennyye sroki posle rodov]. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2011;(1):65–7. (In Russ.).
44. Petrova O.Yu. Features of clinical treatment of myopia in case of physiological pregnancy, gestosis and in the postpartum period. [Osobennosti klinicheskogo lecheniya miopii pri fiziologicheskoy beremennosti, gestoze i v poslerodovom periode]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2004. 22 s. (In Russ.).
45. Alisinok E.S., Samarina E.A. Clinical management of pregnancy and delivery in women with myopia. [Taktika vedeniya beremennosti i rodov u zhenshchin s miopiej]. *Reproduktivnoe zdorov'e v Belarusi*. 2009;(4):52–6. (In Russ.).
46. Krasnoshchekova E.E., Pankrushova T.G., Boyko E.V. Peripheral vitreochorioretinal dystrophies and retinal detachment in pregnant women: diagnosis, treatment, and choice of a delivery procedure. [Perifericheskie vitreochorioretinal'nye distrofii i otslojka setchatki u beremennyh: diagnostika, lecheniye, vybor metoda rodorazresheniya]. *Vestnik oftal'mologii*. 2009;(2):40–5. (In Russ.).
47. Abramchenko V.V., Moiseev V.N., Sarkisyan I.K., Vlasov I.N. Basic parameters of hemodynamics in pregnant women and parturients in norm and in late toxicosis. [Osnovnye pokazateli gemodinamiki u beremennyh i rozhnic v norme i pri pozdnem toksikoze beremennyh]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1992;(3):17–8. (In Russ.).
48. Babaev V.A., Mazurskaya N.M., Akhvediani K.N., Logutova L.S. Optimization of anesthesiological management of the delivery in woman with moderate and high myopia. [Optimizatsiya anesteziologicheskogo obespecheniya rodorazresheniya u pacientok s miopiej srednej i vysokoj stepeni]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2002;(4):23–5. (In Russ.).
49. Shalaevsky P.V. Management of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with myopia. [Vedeniye beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda u zhenshchin s miopiej]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *Moskva*, 2004. 22 s. (In Russ.).
50. Botoyeva E.A., Ivanova I.V., Dambayeva A.R. et al. Cesarean section in modern obstetrics. [Kesarevo secheniye v sovremennom akusherstve]. *Vestnik Buryatskogo gosuniversiteta*. 2009;(12):72–4. (In Russ.).

**Сведения об авторах:**

**Коленко Олег Владимирович** – к.м.н., доцент, директор Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ; доцент кафедры офтальмологии КГБОУ ДПО «ИПКСЗ» МЗ Хабаровского края. E-mail: [naukakhvmntk@mail.ru](mailto:naukakhvmntk@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>. Author ID: 6506683725.

**Сорокин Евгений Леонидович** – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ; профессор кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО «ДВГМУ» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>. Author ID: 7006545279.

**Филь Анастасия Александровна** – научный сотрудник Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3846-3647>.

**About the authors:**

**Oleg V. Kolenko** – PhD, Associate Professor, Director, Khabarovsk Branch of S.N. Fedorov NMRC «MNTK "Eye Microsurgery"» HM of RF; Associate Professor, Department of Ophthalmology, Postgraduate Institute for PHW, HM of Khabarovsk Territory. E-mail: [naukakhvmntk@mail.ru](mailto:naukakhvmntk@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>. Author ID: 6506683725.

**Evgenii L. Sorokin** – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Khabarovsk Branch of S.N. Fedorov NMRC «MNTK "Eye Microsurgery"» HM of RF; Professor, Department of General and Clinical Surgery, Far Eastern SMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-1140>. Author ID: 7006545279.

**Anastasia A. Fil** – Research Associate, Khabarovsk Branch of S.N. Fedorov NMRC «MNTK "Eye Microsurgery"» HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3846-3647>.



# Роль гликопротеина-Р в фармакотерапии беременных

Н.М. Попова, А.В. Шулькин, И.В. Черных, А.С. Есенина,  
М.М. Градинарь, Е.Н. Якушева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

Для контактов: Наталья Михайловна Попова, e-mail: p34-66@yandex.ru

## Резюме

В статье представлены результаты исследований функциональной активности белка-транспортера гликопротеина-Р (Pgp, ABCB1-белок) и экспрессии гена MDR1/mdr1, кодирующего его, на протяжении гестационного срока у различных видов животных и человека. Показана связь функционирования транспортера с изменениями уровней гормонов при беременности. Приведены результаты исследований, свидетельствующих о влиянии полиморфизмов гена MDR1/mdr1 на проницаемость гематоплацентарного барьера для субстратов Pgp и формирование пороков развития плода. Отдельный раздел посвящен анализу принадлежности лекарственных препаратов, наиболее часто используемых в фармакотерапии беременных, к субстратам, индукторам и ингибиторам транспортера.

**Ключевые слова:** гликопротеин-Р (Pgp), ABCB1-транспортер, ген MDR1, беременность, фармакотерапия, субстраты, индукторы, ингибиторы

**Статья поступила:** 29.01.2019; **в доработанном виде:** 05.04.2019; **принята к печати:** 31.05.2019.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Финансирование

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № А18-015-00259.

## Вклад авторов в подготовку публикации

Попова Н.М., Черных И.В. – концепция, сбор и перевод материала, написание текста;

Шулькин А.В. – концепция, написание текста;

Градинарь М.М., Есенина А.С. – сбор и перевод материала;

Якушева Е.Н. – написание текста, редактирование.

**Для цитирования:** Попова Н.М., Шулькин А.В., Черных И.В., Есенина А.С., Градинарь М.М., Якушева Е.Н. Роль гликопротеина-Р в фармакотерапии беременных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):164–173. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.164-173.

## Role of P-glycoprotein in the pharmacotherapy of pregnant women

*Natalya M. Popova, Alexey V. Shchulkin, Ivan V. Chernykh,  
Anna S. Esenina, Maria M. Gradinar, Elena N. Yakusheva*

*Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov,  
Health Ministry of Russian Federation;  
9 ul. Vysokovolt'naya, Ryazan 390026, Russia*

*Corresponding author: Natalya M. Popova, e-mail: p34-66@yandex.ru*

### Abstract

*This review addresses the function of the protein-transporter glycoprotein-P (Pgp, ABCB1 protein) and the expression of its encoding gene MDR1/mdr1 throughout the gestational period in humans and animals. We discuss the relationship between the transporter function and the hormone fluctuations during pregnancy. We cite studies on the association between the MDR1/mdr1 gene polymorphisms and the hemato-placental barrier permeability for Pgp substrates, as well as fetal malformations. Under a separate section, drugs commonly used in pregnant women are characterized in terms of their roles as substrates, inducers or inhibitors of the Pgp transporter.*

**Key words:** *P-glycoprotein (Pgp), ABCB1 transporter, MDR1 gene, pregnancy, pharmacotherapy, substrates, inducers, inhibitors*

**Received:** 29.01.2019; **in the revised form:** 05.04.2019; **accepted:** 31.05.2019.

### Conflict of interests

No potential conflict of interest was reported by the authors.

### Funding

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, grant № A18-015-00259.

### Authors' contribution

Popova N.M., Chernykh I.V. – conception, data collection and translation, drafting the article;  
Shuchlkin A.V. – conception, drafting the article;  
Gradinar M.M., Esenina A.S. – data collection and translation;  
Yakusheva E.N. – writing and editing.

**For citation:** Popova N.M., Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Esenina A.S., Gradinar M.M., Yakusheva E.N. Role of P-glycoprotein in the pharmacotherapy of pregnant women. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):164–173. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.164-173.

## Введение / Introduction

Назначение лекарственных препаратов беременной является одним из сложных и актуальных вопросов современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 90 % женщин принимают различные лекарственные средства во время беременности [1]. Применение лекарственных препаратов в акушерской практике требуется как для лечения самой женщины, так для терапии и профилактики ряда патологий у плода. В первом случае целесо-

образно минимизировать проникновение лекарственных веществ к плоду, а во втором – увеличить.

Проблемами фармакотерапии в акушерстве являются использование лекарственных средств с недоказанной эффективностью и безопасностью, назначение нерациональных комбинаций лекарственных препаратов, несоблюдение режима дозирования и длительности терапии, самолечение и нарушение беременными рекомендаций врача [2]. У 80 % лекарственных средств, представленных на фармацевти-

ческом рынке, сведения о безопасности применения при беременности являются недостаточными [3]. Это обусловлено тем, что клинические исследования лекарственных веществ на беременных не проводятся, поэтому информация о безопасности препарата для матери и плода поступает только по результатам постмаркетинговых исследований [4]. Известно, что несмотря на проведение экспериментов по оценке тератогенности на животных, от 3 до 5 % всех врожденных пороков развития плода обусловлены действием лекарственных средств, поскольку тератогенный эффект препарата у человека трудно предусмотреть только на основании результатов доклинических испытаний [5]. Следует также отметить, что в ситуации, когда отсутствие фармакотерапии создает угрозу жизни и здоровью матери, беременным назначают лекарственные средства, представляющие потенциальный риск для плода (категории C, D, X) [2].

Уменьшение эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии у беременных может быть обусловлено изменениями фармакокинетики лекарственных веществ, связанными с физиологическими процессами и патологическими изменениями при наличии осложнений беременности [6]. Как правило, беременная принимает более одного лекарственного средства, что влечет риск развития межлекарственных взаимодействий, которые также могут привести к снижению как безопасности, так и эффективности лекарственного лечения.

Ключевая роль в фармакокинетики лекарственных препаратов принадлежит транспортным белкам, одним из которых является гликопротеин-P (Pgp, ABCB1-белок), кодируемый геном *MDR1* (multi drug resistance gene) или *ABCB1* у человека и генами *mdr1a* и *mdr1b* у грызунов. Данный белок-транспортёр переносит широкий спектр липофильных эндогенных и экзогенных субстратов, в том числе лекарственных веществ, из клетки во внеклеточное пространство или в полости органов. Локализуясь на апикальной мембране эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, он регулирует всасывание субстратов, в гистогематических барьерах (в том числе плацентарном) – их распределение, а в проксимальных канальцах нефронов и на билиарной поверхности гепатоцитов – выведение субстратов.

Функциональная активность и экспрессия Pgp изменяется под влиянием множества факторов внешней и внутренней среды, в том числе под действием гормонов и ряда лекарственных веществ. При уменьшении активности Pgp под влиянием его ингибиторов концентрация субстратов транспортёра в плазме крови и их проникновение в забарьерные органы увеличивается, что может повлечь развитие побочных эффектов фармакотерапии, в том числе тератогенное действие, а при повышении – под действием индукторов снижается, что приводит к неэффективности проводимого лекарственного лечения [7, 8].

## Функция гликопротеина-P у беременных / Function of P-glycoprotein in pregnancy

Систематизация информации о функционировании Pgp у беременных, когда в организме происходит выраженная гормональная перестройка, и принадлежности лекарственных веществ, наиболее часто применяющихся в акушерской практике, к субстратам, индукторам и ингибиторам транспортёра позволит оптимизировать фармакотерапию в акушерстве.

### Гликопротеин-P и гематоплацентарный барьер

Наибольшее количество научных работ посвящено изучению функциональной активности Pgp и экспрессии генов, кодирующих транспортёр, в гематоплацентарном барьере, где он предотвращает проникновение субстратов от матери к плоду. Исследования функционирования Pgp выполнены на плацентах человека, грызунов и приматов, поскольку для этих видов характерен одинаковый тип плаценты – гемохориальный. Децидуальные септы, формирующиеся из децидуальной оболочки, разделяют данный тип плаценты на структурно-функциональные сосудистые единицы – котиледоны, лакуны которых заполнены материнской кровью, что обеспечивает непосредственный контакт с ней ворсинок хориона [9]. Гематоплацентарный барьер представлен эндотелием капилляров плода, его базальной мембраной, слоем рыхлой прекапиллярной соединительной ткани, базальной мембраной трофобласта, цитотрофобластом (клетки кубической формы с четко очерченными клеточными границами) и синцитиотрофобластом (одиночный слой многоядерного синцития без четких клеточных границ) [9]. С нарастанием срока беременности барьер истончается в основном за счет частичного исчезновения цитотрофобласта.

При изучении функционирования Pgp в гематоплацентарном барьере у различных видов животных и человека была выявлена динамика активности транспортёра и экспрессии кодирующих его генов на протяжении беременности. Так, в эксперименте на мышах (wild-type FVB) методом вестерн-блот Pgp в плаценте был выявлен, начиная с 10-го дня гестации, далее экспрессия транспортёра нарастала, а к концу беременности снижалась, при этом экспрессия генов *mdr1a* и *mdr1b* не претерпевала изменений [10].

В другом исследовании на мышах экспрессия мРНК генов *mdr1b* и *mdr1a* и экспрессия Pgp была обнаружена уже на 9-й день беременности (время начала дифференцировки стволовых клеток хориона в трофобласты лабиринта плаценты), достигала максимальных значений на 12-е сутки и постепенно снижалась, начиная с 15-го до 19-го дня гестации. При этом на протяжении всего эксперимента экспрессия мРНК гена *mdr1b* преобладала над экспрессией *mdr1a* [11].

В плаценте крыс экспрессия генов *mdr1a* и *mdr1b* была выявлена на 11-й день беременности с последующим нарастанием с увеличением срока гестации. При этом методом вестерн-блот наличие Pgp было обнаружено в лабиринте плаценты на 13–15-е сутки беременности, далее транспортер детектировался в синцитиотрофобласте [12].

В эксперименте на макаках было установлено, что функциональная активность Pgp в плаценте возрастала с увеличением срока беременности. Авторы связывают данный факт с повышением массы плаценты и количества ворсинок хориона при увеличении срока гестации [13].

Наличие Pgp на материнской стороне плацентарной мембраны синцитиотрофобласта человека было показано методом иммуногистохимии уже в I триместре, что свидетельствует о функционировании транспортера в течение всей беременности [14]. При этом с увеличением срока гестации отмечалось достоверное снижение уровня экспрессии Pgp (примерно в 40 раз) [14, 15]. Методом вестерн-блот также было установлено уменьшение уровня транспортера в ворсинах хориона человека с 13–14 до 38–41 нед беременности [14]. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что у человека защитная функция Pgp, локализованного в плацентарном барьере, реализуется в критические периоды тератогенеза, к которым относится I триместр беременности [14].

#### Гликопротеин-P в матке

Белок-транспортер был выявлен также в беременной матке. В исследовании на мышах он был обнаружен в эндометрии на 15–18-е дни гестации, при этом показано отсутствие транспортера в матке небеременных особей [16]. В эксперименте на крысах было установлено, что экспрессия гена *mdr1a/1b* в матке увеличивалась на протяжении всей беременности, достигая максимума на 19–21-е сутки, и снижалась к моменту родов [17]. На ранних сроках она была выявлена в микроваскулярном эндотелии, а на средних и поздних – в секреторном эпителии. Предполагают, что при беременности Pgp играет роль в переносе прогестерона через эпителиоциты матки, а также может участвовать в имплантации зародыша [18].

#### Функция гликопротеина-P в других органах и тканях

Функционирование Pgp других локализаций при беременности является малоизученным. В исследовании на мышах (wild-type FVB) не было установлено достоверного изменения количества транспортера в почках и печени в течение всего гестационного срока [10]. При этом экспрессия генов *mdr1a* и *mdr1b* во время беременности в печени не изменялась, а в почках снижалась [10].

В эксперименте на макаках было показано, что активность Pgp в гематоэнцефалическом барьере самок повышалась в течение всей беременности, при этом активность транспортера в печени, почках, кишечнике достоверно не менялась [13].

#### Влияние гормонов на экспрессию гликопротеина-P

В исследовании на кроликах-самках породы «Советская шиншилла» нами было установлено отсутствие динамики функциональной активности Pgp на уровне целостного организма, определяемой по фармакокинетике маркерного субстрата транспортера – фексофенадина, на 7-е сутки беременности и ее снижение на 14-й и 21-й дни гестации [19].

Известен ряд работ, свидетельствующих о влиянии гормонов на активность и экспрессию Pgp при беременности. Так, в эксперименте на мышах была установлена прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,5921$ ;  $p = 0,0001$ ) между уровнем экспрессии мРНК гена *mdr1b* и содержанием прогестерона в крови [11].

В нашем исследовании на кроликах породы «Советская шиншилла» сывороточные концентрации эстрадиола, тестостерона и пролактина достоверно не отличались от показателей до беременности; однако происходило значимое нарастание уровня прогестерона по сравнению с нормальным, что свидетельствует о возможном влиянии данного гормона на снижение активности Pgp [19].

При изучении функционирования Pgp в плаценте человека была выявлена выраженная корреляционная зависимость между количеством транспортера и уровнем хорионического гонадотропина ( $r = 0,73$ ;  $p < 0,0001$ ), который достигал максимальных значений в I триместре беременности, а затем снижался [15].

Таким образом, несмотря на большое количество научных работ, посвященных влиянию гормонов на активность Pgp и экспрессию генов, кодирующих его, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* у небеременных [20–22], гормональная регуляция функционирования белка-транспортера во время беременности в настоящее время изучена недостаточно. Вероятно, что детальное изучение данного вопроса позволит объяснить изменения активности Pgp и экспрессии генов, кодирующих его, на протяжении гестационного срока, а также видовые различия функционирования транспортера.

#### Полиморфизмы гена *mdr1/MDR1* / Gene *mdr1/MDR1* polymorphisms

В ряде исследований было установлено влияние полиморфизмов гена *mdr1/MDR1* на проницаемость гематоплацентарного барьера для субстратов Pgp и формирование пороков развития плода.

В эксперименте на мышах линии CF-1 было обнаружено, что введение беременным самкам пестицида авермектина (субстрата Pgp) вызывало у плодов расщелину мягкого неба у гомозигот *mdr1a<sup>-/-</sup>* в 100 % случаев, гетерозиготы *mdr1a<sup>+/-</sup>* были менее чувствительны к влиянию авермектина, а у гомозигот *mdr1a<sup>+/+</sup>* данного порока развития не наблюдалось [23].

В другом исследовании на мышах было выявлено, что у плодов с генотипом *mdr1a<sup>-/-</sup>/1b<sup>-/-</sup>* отношение концентраций субстратов белка-транспортера –

дигоксина, саквинавира и паклитаксела к концентрации данных веществ в крови у самок было соответственно в 2,4, 7 и 16 раз выше, чем у носителей генотипа *mdr<sup>+/+</sup>/1b<sup>+/+</sup>*. Также было установлено, что Pgp в плаценте может быть полностью заблокирован ингибиторами транспортера PSC833 и GG120918 у гетерозигот *mdr1a<sup>+/+</sup>/1b<sup>+/+</sup>*, в результате чего существенно возрастал плацентарный перенос его субстратов [24].

На 73 плацентах беременных европеоидной расы было показано, что уровень Pgp значительно меньше, если и мать и младенец были гомозиготными по аллелю *3435TT* по сравнению с гомозиготами по аллелю *3435CC* ( $0,40 \pm 0,18$  для *TT* против  $0,66 \pm 0,30$  для *CC*;  $p = 0,01$ ). Также в плацентах от матерей, несущих полиморфизмы *3435T* и *2677T* (*TT/TT*), уровень транспортера был достоверно ниже ( $0,31 \pm 0,12$ ) по сравнению с плацентами беременных дикого типа (*CC/GG*,  $0,71 \pm 0,31$ ;  $p = 0,02$ ) [25].

В исследовании на 100 плацентах японских женщин было обнаружено, что при наличии полиморфизмов *T129C* в промоторе гена *MDR1* содержание Pgp в плаценте достоверно ниже ( $p = 0,002$ ) [26].

Было установлено, что риск развития пороков сердца у плода при приеме беременными различных лекарственных веществ выше у матерей с генотипами *3435CT* или *3435TT* [27].

Показано, что генотип *3435TT* гена *MDR1* ассоциирован с повышением в 6 раз риска расщелины губы и нёба у детей на фоне приеме матерью любых лекарственных препаратов в I триместре беременности. При этом риск увеличивался до 19 раз, если мать не принимала фолиевую кислоту [28].

Была показана связь генотипа *3435TT* гена *MDR1* плода с низким весом новорожденного [29]. Авторы связывали рождение детей с малым весом и низкой оценкой по шкале Апгар со снижением активности Pgp и повышением проницаемости плацентарного барьера.

Результаты генетического тестирования беременных с артериальной гипертензией также свидетельствовали об ассоциации полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1* с весом ребенка. Было выявлено, что при фармакотерапии  $\beta$ -адреноблокатором бисопрололом беременных с повышенным артериальным давлением носительство генотипа *3435TT* повышало вероятность рождения детей с низким весом в 17,3 раза, а носительство аллели *3435CT* – в 20,3 раза [30]. При этом у новорожденных с массой менее 2,5 кг в 100 % случаев отмечался генотип *3435TT*. Обнаружено, что у данной категории женщин носительство генотипа *3435TT* или *3435CT* увеличивало вероятность рождения ребенка с оценкой по шкале Апгар 1–2 балла.

Таким образом, полиморфизмы гена *mdr1/MDR1*, кодирующего транспортер, оказывают существенное влияние на проницаемость гематоплацентарного барьера для ксенобиотиков, что обуславливает необходимость более детального изучения данной проблемы с целью предупреждения пороков развития плода.

## Принадлежность лекарственных средств к субстратам, индукторам и ингибиторам гликопротеина-P / Role of various drugs as substrates, inducers or inhibitors of P-glycoprotein

Остановимся на анализе принадлежности лекарственных препаратов, наиболее часто применяющихся в акушерской практике, к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp.

### Лекарственные средства для лечения артериальной гипертензии

Самой частой экстрагенитальной патологией при беременности является артериальная гипертензия, которая диагностируется у 7–10 % беременных и значительно ухудшает прогноз у детей и матерей [31]. В соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010) в настоящее время для лечения артериальной гипертензии у беременных применяют препараты центрального действия (метилдопа), антагонисты медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда (нифедипин длительного действия), кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы (метопролол сулцинат, бисопролол) [31]. Как правило, проводится монотерапия, а при ее неэффективности назначается комбинация антагониста кальция и  $\beta$ -блокатора. В I триместре рекомендовано применение метилдопы (уровень безопасности В), а использование  $\beta$ -блокаторов и нифедипина желательнее во II и III триместрах в связи с их возможным отрицательным влиянием на плод (уровень безопасности С). Известно, что нифедипин является ингибитором Pgp [32], метопролол сулцинат и бисопролол – субстратами и ингибиторами транспортера [33], а данных по метилдопе в изученной литературе обнаружено не было. Анализируя вышеизложенное, можно предположить, что тератогенное действие нифедипина и  $\beta$ -адреноблокаторов вероятно обусловлено ингибированием белка-транспортера, что влечет увеличение проникновения к плоду его субстратов, способных вызвать пороки развития.

### Противоэпилептические препараты

Другой актуальной проблемой является фармакотерапия эпилепсии у беременных. Решение о назначении противоэпилептических препаратов (ПЭП) принимают в том случае, если потенциальная польза терапии для матери превышает возможный риск для плода [34], поскольку все зарегистрированные в Российской Федерации препараты способны оказать тератогенное действие. У плода на фоне применения различных противоэпилептических средств могут отмечаться задержка внутриутробного развития, микроцефалия, большие и малые пороки развития, когнитивные нарушения, проявляющиеся в позднем детстве, а также более высокий риск младенческой смертности [35, 36]. При этом частота больших пороков развития при

монотерапии эпилепсии составляет 4 %, а при политерапии – 6 % [36].

Известно, что субстратами Pgp являются такие ПЭП, как фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, леветирacetам, ламотриджин, фенобарбитал, габапентин, топирамат [37]. При этом карбамазепин также ингибирует белок-транспортер [32].

В настоящее время стандартов ведения беременных с эпилепсией не существует. Для разработки рекомендаций по лечению эпилепсии при беременности целесообразно учитывать принадлежность ПЭП к субстратам и ингибиторам Pgp и особенности функционирования транспортера на протяжении беременности. С целью снижения риска тератогенного действия противосудорожных средств необходимо избегать комбинирования субстратов транспортера с его ингибиторами.

### Антибиотики

Каждая пятая беременная в Российской Федерации получает антибактериальные средства [4]. Основными показаниями к их назначению при беременности являются инфекции, передающиеся половым путем (хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, сифилис), инфекции дыхательных путей, инфекционные вульвовагиниты [4].

Препаратами выбора при беременности являются β-лактамы антибиотики – природные пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины [6]. Известно, что ампициллин не является субстратом Pgp [38], а цефазолин и цефоперазон принадлежат к субстратам транспортера. Данные о принадлежности других антибиотиков пенициллинового и цефалоспоринового ряда к субстратам Pgp в изученной нами литературе отсутствуют.

Альтернативой β-лактамам антибиотикам являются макролиды, которые считаются препаратами выбора при аллергии на пенициллины и цефалоспорины, а также для лечения инфекций, вызванных атипичными возбудителями [6]. Известно, что азитромицин принадлежит к субстратам белка-транспортера [32]. Данный препарат практически не проникает через плаценту и не вызывает тератогенного эффекта (категория риска В) [39]. Одним из наиболее безопасных антибиотиков из группы макролидов считался эритромицин, поскольку только 3 % его проникает через плаценту. Однако при применении эритромицина, особенно на ранних сроках беременности, были выявлены аномалии развития сердечно-сосудистой системы, поэтому данный препарат относится к категории риска С [6, 40]. При этом эритромицин является субстратом и ингибитором Pgp [32]. Степень проникновения кларитромицина через плаценту составляет 6,1 %. По классификации Food and Drug Administration данный антибиотик также отнесен к категории С [41], поскольку в исследованиях на животных были выявлены случаи расщепления нёба у потомства и задержка развития плода [42]. Известно, что кларитроми-

цин принадлежит к субстратам и ингибиторам Pgp. Сведения о безопасности использования при беременности других макролидов, в том числе об их проникновении через плаценту и принадлежности к субстратам и ингибиторам Pgp, являются недостаточными [6]. Таким образом, наиболее безопасным макролидом для лечения инфекций у беременных показал себя азитромицин, который является субстратом Pgp, но не его ингибитором.

Другой задачей антибиотикотерапии при беременности является профилактика и лечение инфекций у плода (сифилис, токсоплазмоз и др.) [6]. В данной ситуации целесообразным является назначение антибиотиков, которые хорошо проникают через плаценту, не являясь субстратами Pgp. Так, среди макролидов с целью профилактики инфицирования плода токсоплазмозом рекомендован спирамицин, который не принадлежит к субстратам белка-транспортера [43].

Исходя из вышеизложенного, несмотря на широкое применение антибактериальных препаратов в акушерской практике, вопрос о принадлежности антибиотиков, в особенности пенициллинов и цефалоспоринов, к субстратам и ингибиторам Pgp является малоизученным.

### Антиретровирусные препараты

Весьма актуальным вопросом современной медицины является использование антиретровирусных препаратов у беременных, направленное, в том числе, на химиопрофилактику ВИЧ-инфекции у плода. Химиопрофилактика показана всем беременным с ВИЧ-инфекцией независимо от клинических проявлений, вирусной нагрузки и количества CD4-лимфоцитов [44]. Однако при низкой вирусной нагрузке (менее 100 тыс. копий/мл) и отсутствии клинических проявлений начать прием антиретровирусных препаратов следует после окончания I триместра беременности с целью минимизации их тератогенного действия [44]. Если женщина получала антиретровирусные препараты до беременности, то их прием продолжают и в I триместре.

Химиотерапия ВИЧ-инфекции у беременных должна быть высокоактивной и включать не менее 3 препаратов: 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы плюс ингибитор протеазы либо нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; также возможно назначение ингибитора интегразы в качестве четвертого препарата или схемы, состоящей из 3 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [44].

В научной литературе достаточно полно представлены сведения о принадлежности антиретровирусных препаратов к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp. Известно, что ингибиторы вирусных протеаз – индинавир, саквинавир, ритонавир являются субстратами транспортера, а индинавир также ингибирует его активность [45]. Невирапин, эфавиренз (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), зидовудин, ставудин (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) не принадлежат к субстратам Pgp, а нукле-

оксидный ингибитор абакавир является субстратом транспортера [38]. Установлено, что эфавиренз, невирапин, делавирдин, зидовудин и эмтрицитабин являются индукторами активности и экспрессии Pgp [46], а ламивудин, ставудин и диданозин стимулируют только активность транспортера [46].

При проведении химиотерапии ВИЧ-инфекции при беременности важно, чтобы антиретровирусные препараты проникали к плоду. Известно, что у беременных с ВИЧ-инфекцией отмечаются более высокие уровни плацентарного Pgp по сравнению со здоровыми женщинами [47], что препятствует проникновению через гематоплацентарный барьер субстратов транспортера. Поэтому для улучшения проникновения субстратов Pgp к плоду весьма эффективным будет их комбинирование с ингибиторами транспортера [45]. Следует отметить, что ВИЧ-инфицирование плода, как правило, происходит на поздних сроках беременности или во время родов [48], поэтому применение ингибиторов транспортера было бы наиболее актуальным в III триместре, тем более что в данный период беременности органы и системы плода уже сформированы. Следует также отметить, комбинация субстратов и индукторов Pgp может привести к снижению эффективности химиопрофилактики ВИЧ-инфекции у плода, что целесообразно учитывать при подборе схем антиретровирусных препаратов.

#### Глюкокортикоиды

Функционирование плацентарного Pgp следует учитывать при назначении беременной с риском преждевременных родов глюкокортикоидов. Чаще всего с этой целью применяют бетаметазон или дексаметазон, которые проникают через плаценту, имитируя эндогенный всплеск выработки кортикостероидов перед родами, и способствуют ускорению созревания легких плода, что снижает риск развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Данные препараты принадлежат к субстратам Pgp, при этом дексаметазон также является индуктором транспортера [49]. Таким образом, для повышения эффективности терапии глюкокортикоидами возможна их комбинация с ингибиторами Pgp. Также следует

#### Литература:

1. Журавлева Е.О., Вельц Н.Ю., Затолочина К.Э. и др. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных реакциях, развившихся при применении лекарственных средств во время беременности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2017;5(2):61–9.
2. Радзинский В.Е., Точиев Г.Ф. Полипрагмазия в лечении беременных женщин. *Фарматека*. 2011;13:10–1.
3. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(3):175–82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
4. Стриженов Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;9(2):162–75.
5. Шер С.А. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(6):57–9.
6. Стецюк О.У., Андреева И.В. Применение макролидов при беременности и лактации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(1):41–53.
7. Гацанога М.В., Черных И.В., Шулькин А.В. и др. Можно ли оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам гликопротеина-Р на самках кроликов породы шиншилла. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016;3(3):5–10.
8. Якушева Е.Н., Черных И.В., Шулькин А.В., Попова Н.М. Гликопротеин-Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности. *Успехи физиологических наук*. 2014;45(4):89–98.

учитывать, что использование дексаметазона может снизить эффективность химиопрофилактики ВИЧ-инфекции у плода с применением субстратов транспортера вследствие снижения их проникновения через гематоплацентарный барьер.

#### Прочие средства, широко применяющиеся у беременных

В настоящее время в Российской Федерации в акушерской практике часто назначаются метаболические средства, антигипоксанты, растительные препараты, а также биологически активные добавки к пище – поливитаминные комплексы, которые не протестированы на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам Pgp, поэтому их комбинирование с другими лекарственными средствами является весьма небезопасным. Учитывая также недоказанную эффективность данных препаратов, вопрос о целесообразности их применения у беременных в настоящее время остается открытым.

#### Заключение / Conclusion

Таким образом, несмотря на большое количество исследований функционирования Pgp при беременности, данный вопрос требует дальнейшего изучения, а также внедрения полученных результатов в клиническую практику. При составлении рекомендаций по фармакотерапии различных патологий у беременных целесообразно учитывать изменение активности транспортера на протяжении гестационного срока, принадлежность назначаемых препаратов к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp, а также особенности функционирования транспортера в зависимости от полиморфизмов гена *MDR1*, кодирующего его. Учет принадлежности лекарственных веществ к субстратам, индукторам и ингибиторам транспортера позволит снизить риск развития нежелательных межлекарственных взаимодействий, являющихся следствием нерациональной фармакотерапии в акушерстве.

#### Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № А18-015-00259.

- Enders A.C., Blankenship T.N. Comparative placental structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;38(1):3–15.
- Zhang H., Wu X., Wang H. et al. Effect of pregnancy on cytochrome P450 3a and P-glycoprotein expression and activity in the mouse: mechanisms, tissue specificity, and time course. *Mol Pharmacol.* 2008;74(3):714–23.
- Kalabis G.M., Kostaki A., Andrews M.H. et al. Multidrug resistance phosphoglycoprotein (ABCB1) in the mouse placenta: fetal protection. *Biol Reprod.* 2005;73:591–7.
- Ceckova-Novotna M., Pavek P., Staud F. P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol.* 2006;22(3):400–10.
- Chung F.S., Eyal S., Muzi M. et al. Positron emission tomography imaging of tissue P-glycoprotein activity during pregnancy in the non-human primate. *Br J Pharmacol.* 2010;159:394–404.
- Gil S., Saura R., Forestier F., Farinotti R. P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. *Placenta.* 2005;26:268–70.
- Mathias A.A., Hitti J., Unadkat J.D. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein expression in human placentae of various gestational ages. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(4):R963–9.
- Yang C.P., DePinho S.G., Greenberger L.M. et al. Progesterone interacts with P-glycoprotein in multidrug-resistant cells and in the endometrium of gravid uterus. *J Biol Chem.* 1989;264(2):782–8.
- Huang Q.T., Shynlova O., Kibschull M. et al. P-glycoprotein expression and localization in the rat uterus throughout gestation and labor. *Reproduction.* 2016;152(3):195–204.
- Arceci R.J., Baas F., Raponi R. et al. Multidrug resistance gene expression is controlled by steroid hormones in the secretory epithelium of the uterus. *Mol Reprod Develop.* 1990;25:101–9.
- Попова Н.М., Шулькин А.В., Черных И.В. и др. Функциональная активность гликопротеина-Р у кроликов породы «Советская шиншилла» при беременности. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2018;26(4):466–73.
- Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н. и др. Влияние эстрадиола на функционирование ABCB1-белка в эксперименте. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2017;14(4):427–34.
- Шулькин А.В., Черных И.В., Якушева Е.Н. и др. Влияние прогестерона на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017;52(6):102–7.
- Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. и др. Влияние тестостерона на функциональную активность гликопротеина-Р. *Химико-фармацевтический журнал.* 2017;51(9):3–7.
- Lankas G.R., Wise L.D., Cartwright M.E. et al. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol.* 1998;12:457–63.
- Smit J.W., Huisman M.T., van Tellingen O. et al. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest.* 1999;104:1441–7.
- Hitzl M., Schaeffeler E., Hochar B. et al. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1). *Pharmacogenetics.* 2004;14:309–18.
- Tanabe M., Ieiri I., Nagata N. et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297(3):1137–43.
- Obermann-Borst S.A., Isaacs A., Younes Z. et al. General maternal medication use, folic acid, the MDR1 C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):236.e1–e8.
- Blik B.J.B., van Schaik R.H.N., van der Heiden I.P. et al. Maternal medication use, carriership of the ABCB1 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(10):2088–92.
- Li J., Wang Z., Chen Y.P. et al. Association of fetal but not maternal P-glycoprotein C3435T polymorphism with fetal growth and birth weight, a possible risk factor for cardiovascular diseases in later life. *Clin Lab.* 2012;58:1085–9.
- Сокова Е.А., Кукес В.Г. Значение изучения полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин-Р, для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения бета-адреноблокаторов у русских беременных с хронической артериальной гипертензией. *Биомедицина.* 2014;(2):119–27.
- Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: Российские рекомендации, 2013. *Российский кардиологический журнал.* 2013;(4, приложение 1):1–40. Режим доступа: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/beremennie\\_rek\\_2013.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013.pdf).
- Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.
- Bachmakov I., Werner U., Endress B. et al. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(3):273–82.
- Atkinson D.E., Brice-Bennett S., D'Souza S.W. Antiepileptic medication during pregnancy: does fetal genotype affect outcome? *Pediatric Research.* 2007;62(2):120–7.
- Meador K.J., Baker G.A., Finnell R.H. et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology.* 2006;67:407–12.
- Pennell P.B. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol.* 2002;22:299–308.
- Loscher W., Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx.* 2005;2(1):86–98.
- Didziapetris R., Japertas P., Avdeef A., Petrauskas A. Classification analysis of P-glycoprotein substrate specificity. *J Drug Target.* 2003;11(7):391–406.
- Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M. et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis.* 2006;33:106–10.
- Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.Y., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 1999;13:531–6.
- Amsden G.W. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther.* 1996;18:56–72.
- Biaxin (Clarithromycin). Product Information. RxList. *Internet Drug Index.* Available at: <http://www.rxlist.com/biaxin-drug.htm>.
- Desmonts G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *New Engl J Med.* 1974;50:1110–6.
- Адамян Л.В., Афонина Л.Ю., Баранов И.И. и др. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации (протокол лечения). *Проблемы репродукции.* 2015;21(6S):215–45.
- Huisman M.T., Smit J.W., Schinkel A.H. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS.* 2000;14(3):237–42.
- Weiss J., Weis N., Ketabi-Kiyavash N. et al. Comparison of the induction of P-glycoprotein activity by nucleotide, nucleoside, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 2008;579:104–9.
- Camus M., Delomenie C., Didier N. et al. Increased expression of MDR1 mRNAs and P-glycoprotein in placentas from HIV-1 infected women. *Placenta.* 2005;27:699–706.
- Newell M.L. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS.* 1998;12:831–7.
- Iqbal M., Audette M.C., Petropoulos S. et al. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta.* 2012;33:137–42.

## References:

- Zhuravleva E.O., Velts N.Yu., Zatolochina K.E. et al. Analysis of spontaneous reports of adverse reactions that have developed with the use of drugs during pregnancy. [Analiz spontannyh soobshcheniy o nezhelatel'nyh reakciyah, razvivshih'sya pri primenenii lekarstvennyh sredstv vo vremya beremennosti]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2017;5(2):61–9. (In Russ.).

2. Radzinsky V.E., Tochiev G.F. Polypragmasy in the treatment of pregnant women. [Polipragmaziya v lechenii beremennyh zhenshchin]. *Farmateka*. 2011;13:10–1. (In Russ.).
3. Adam M.P., Polifka J.E., Friedman J.M. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011;157(3):175–82. DOI: 10.1002/ajmg.c.30313.
4. Strizhenok E.A., Gudkov I.V., Strachunskiy L.S. The use of drugs in pregnancy: the results of a multicenter pharmacoepidemiological study. [Primenenie lekarstvennyh sredstv pri beremennosti: rezul'taty mnogocentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2017;9(2):162–75. (In Russ.).
5. Sher S.A. Teratogenic effects of medicines on the future child's organism at the stage of intrauterine development. [Teratogennoe vozdeystvie lekarstvennyh sredstv na organizm budushchego rebenka na etape vnutriutrobnogo razvitiya]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8(6):57–9. (In Russ.).
6. Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Emerging concepts in use of macrolides in pregnancy and lactation. [Primenenie makrolidov pri beremennosti i laktacii]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2010;12(1):41–53. (In Russ.).
7. Gatsanoga M.V., Chernykh I.V., Shchulkin A.V. et al. The method of assessment of drugs belonging to the substrates of P-glycoprotein on female rabbits. [Mozhno li ocenivat' prinadlezhnost' lekarstvennyh veshchestv k substratam glykoproteina-P na samkah krolikov porodyy shinshilla]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2016;(3):5–10. (In Russ.).
8. Yakusheva E.N., Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Popova N.M. P-glycoprotein: structure, physiological role and molecular mechanisms of modulation functional activity. [Glykoprotein-P: struktura, fiziologicheskaya rol' i molekulyarnye mekhanizmy modulyacii funkcional'noj aktivnosti]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2014;45(4):89–98. (In Russ.).
9. Enders A.C., Blankenship T.N. Comparative placental structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999;38(1):3–15.
10. Zhang H., Wu X., Wang H. et al. Effect of pregnancy on cytochrome P450 3a and P-glycoprotein expression and activity in the mouse: mechanisms, tissue specificity, and time course. *Mol Pharmacol*. 2008;74(3):714–23.
11. Kalabis G.M., Kostaki A., Andrews M.H. et al. Multidrug resistance phosphoglycoprotein (ABCB1) in the mouse placenta: fetal protection. *Biol Reprod*. 2005;73:591–7.
12. Ceckova-Novotna M., Pavek P., Staud F. P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol*. 2006;22(3):400–10.
13. Chung F.S., Eyall S., Muzi M. et al. Positron emission tomography imaging of tissue P-glycoprotein activity during pregnancy in the non-human primate. *Br J Pharmacol*. 2010;159:394–404.
14. Gil S., Saura R., Forestier F., Farinotti R. P-glycoprotein expression of the human placenta during pregnancy. *Placenta*. 2005;26:268–70.
15. Mathias A.A., Hitti J., Unadkat J.D. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein expression in human placentae of various gestational ages. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289(4):R963–9.
16. Yang C.P., DePinho S.G., Greenberger L.M. et al. Progesterone interacts with P-glycoprotein in multidrug-resistant cells and in the endometrium of gravid uterus. *J Biol Chem*. 1989;264(2):782–8.
17. Huang Q.T., Shynlova O., Kibschull M. et al. P-glycoprotein expression and localization in the rat uterus throughout gestation and labor. *Reproduction*. 2016;152(3):195–204.
18. Arcenci R.J., Baas F., Raponi R. et al. Multidrug resistance gene expression is controlled by steroid hormones in the secretory epithelium of the uterus. *Mol Reprod Develop*. 1990;25:101–9.
19. Popova N.M., Shchulkin A.V., Chernykh I.V. et al. P-glycoprotein functional activity in "Soviet Chinchilla" rabbits during pregnancy. [Funkcional'naya aktivnost' glykoproteina-P u krolikov porodyy «Sovetskaya shinshilla» pri beremennosti]. *Rossiyskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2018;26(4):466–73. (In Russ.).
20. Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Yakusheva E.N. et al. Estradiol influence on functioning of ABCB1-protein in experiment. [Vliyaniye estradiola na funkcionirovaniye ABCB1-belka v eksperimente]. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2017;14(4):427–34. (In Russ.).
21. Shchulkin A.V., Chernykh I.V., Yakusheva E.N. et al. Progesterone influence on functional activity of glycoprotein-P in experiment. [Vliyaniye progesterona na funkcional'nuyu aktivnost' glykoproteina-P v eksperimente]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2017;52(6):102–7. (In Russ.).
22. Shchulkin A.V., Yakusheva E.N., Chernykh I.V. et al. Testosterone influence on functional activity of glycoprotein-P. [Vliyaniye testosterona na funkcional'nuyu aktivnost' glykoproteina-P]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2017;51(9):3–7. (In Russ.).
23. Lankas G.R., Wise L.D., Cartwright M.E. et al. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol*. 1998;12:457–63.
24. Smit J.W., Huisman M.T., van Tellingen O. et al. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal drug exposure. *J Clin Invest*. 1999;104:1441–7.
25. Hitzl M., Schaeffeler E., Hocher B. et al. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta and its association with mutations of the multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1). *Pharmacogenetics*. 2004;14:309–18.
26. Tanabe M., Ieiri I., Nagata N. et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;297(3):1137–43.
27. Obermann-Borst S.A., Isaacs A., Younes Z. et al. General maternal medication use, folic acid, the MDR1 C3435T polymorphism, and the risk of a child with a congenital heart defect. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):236.e1–e8.
28. Blik B.J.B., van Schaik R.H.N., van der Heiden I.P. et al. Maternal medication use, carriership of the ABCB1 3435C > T polymorphism and the risk of a child with cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(10):2088–92.
29. Li J., Wang Z., Chen Y.P. et al. Association of fetal but not maternal P-glycoprotein C3435T polymorphism with fetal growth and birth weight, a possible risk factor for cardiovascular diseases in later life. *Clin Lab*. 2012;58:1085–9.
30. Sokova E.A., Kukes V.G. The significance of ABCB1 gene C3435T polymorphism study for the evaluation of benefit/risk beta-blockers treatment in Russian pregnant women with chronic hypertension. [Znachenie izucheniya polimorfizma gena ABCB1, kodiruyushchego glykoprotein-R, dlya ocenki otnosheniya beta-adrenoblokatorov u russkikh beremennyh s hronicheskoy arterial'noj gipertenziej]. *Biomedicina*. 2014;(2):19–27. (In Russ.).
31. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy: Russian recommendations, 2013. [Diagnostika i lechenie serdечно-sosudistyyh zabolevaniy pri beremennosti: Rossiyskie rekomendacii, 2013]. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*. 2013;(4, prilozhenie 1): 1–40. (In Russ.). Available at: [http://www.scario.ru/content/Guidelines/beremennie\\_rek\\_2013.pdf](http://www.scario.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013.pdf).
32. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaya G.V. Metabolism of drugs. The scientific basis of personalized medicine: a guideline for physicians. *Moskva: GEOTAR-Media*, 2008. 304 p. (In Russ.).
33. Bachmakov I., Werner U., Endress B. et al. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein. *Fundam Clin Pharmacol*. 2006;20(3):273–82.
34. Atkinson D.E., Brice-Bennett S., D'Souza S.W. Antiepileptic medication during pregnancy: does fetal genotype affect outcome? *Pediatric Research*. 2007;62(2):120–7.
35. Meador K.J., Baker G.A., Finnell R.H. et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 2006;67:407–12.
36. Pennell P.B. Pregnancy in the woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Semin Neurol*. 2002;22:299–308.
37. Loscher W., Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx*. 2005;2(1):86–98.
38. Didziapetris R., Japertas P., Avdeef A., Petrauskas A. Classification analysis of P-glycoprotein substrate specificity. *J Drug Target*. 2003;11(7):391–406.

39. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H.M. et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis.* 2006;33:106–10.
40. Czeizel A.E., Rockenbauer M., Sorensen H.Y., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 1999;13:531–6.
41. Amsden G.W. Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther.* 1996;18:56–72.
42. Biaxin (Clarithromycin). Product Information. RxList. *Internet Drug Index.* Available at: <http://www.rxlist.com/biaxin-drug.htm>.
43. Desmonts G., Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *New Engl J Med.* 1974;50:1110–6.
44. Adamyan L.V., Afonina L.Yu., Baranov I.I. et al. The use of antiretroviral drugs in a set of measures aimed at preventing mother-to-child transmission of HIV. Clinical recommendations (treatment protocol). [Primenenie antiretrovirusnyh preparatov v komplekse mer, napravlennoy na profilaktiku peredachi VICH ot materi rebenku. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya)]. *Problemy reprodukcii.* 2015;21(6S):215–45. (In Russ.).
45. Huisman M.T., Smit J.W., Schinkel A.H. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS.* 2000;14(3):237–42.
46. Weiss J., Weis N., Ketabi-Kiyavash N. et al. Comparison of the induction of P-glycoprotein activity by nucleotide, nucleoside, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 2008;579:104–9.
47. Camus M., Delomenie C., Didier N. et al. Increased expression of MDR1 mRNAs and P-glycoprotein in placentas from HIV-1 infected women. *Placenta.* 2005;27:699–706.
48. Newell M.L. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS.* 1998;12:831–7.
49. Iqbal M., Audette M.C., Petropoulos S. et al. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta.* 2012;33:137–42.

#### Сведения об авторах:

**Попова Наталья Михайловна** – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. E-mail: [p34-66@yandex.ru](mailto:p34-66@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-8372>.

**Шулькин Алексей Владимирович** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>.

**Черных Иван Владимирович** – к.б.н., ассистент кафедры общей и фармацевтической химии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>.

**Есенина Анна Сергеевна** – студент ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3984-8979>.

**Градинарь Мария Михайловна** – студент «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-4127>.

**Якушева Елена Николаевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО, ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>.

#### About the authors:

**Natalya M. Popova** – PhD, Senior Lecturer, Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Faculty of Continuous Professional Education, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. E-mail: [p34-66@yandex.ru](mailto:p34-66@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5166-8372>.

**Alexey V. Shchulkin** – PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Faculty of Continuous Professional Education, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>.

**Ivan V. Chernykh** – PhD (Biology), Assistant, Department of General and Pharmaceutical Chemistry, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5618-7607>.

**Anna S. Esenina** – Medical Student, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3984-8979>.

**Maria M. Gradinar** – Medical Student, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-4127>.

**Elena N. Yakusheva** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pharmacology with Course of Pharmacy, Faculty of Continuous Professional Education, RyazSMU n.a. Acad. I.P. Pavlov HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-4888>.



# Мифологические корни медицинских теорий дифференцировки пола

С.Д. Колдман

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Для контактов:** Северина Дановна Колдман, e-mail: amendment13@yandex.ru

## Резюме

**Цель исследования:** выявить влияние мифов на научные представления о дифференцировке пола ребенка в дореволюционной России.

**Материалы и методы.** Материалами исследования выступили изданные в России в XIX – начале XX веков труды докторов, этнографов, мистиков из фондов Российской государственной библиотеки, а также рукописные тексты отдела рукописей. В работе использован сравнительно-исторический метод.

**Результаты.** В ходе исследования выявлено влияние религиозно-мистического представления на понимание процесса дифференцировки пола ребенка: представления о правой и левой сторонах тела женщины, о нравственном поведении мужчины, о влиянии менструального цикла в мистическом контексте, о поведении во время полового акта и др. Также рассмотрены методы угадывания пола и приметы, связанные с планированием пола будущего потомства у небеременных.

**Заключение.** Представления акушеров о дифференцировке пола ребенка в XIX – начале XX веков не обладали академической достоверностью и носили иррациональный характер.

**Ключевые слова:** пол ребенка, угадывание пола, мифы, история акушерства и гинекологии, история медицины

Статья поступила: 03.12.2018; в доработанном виде: 22.01.2019; принята к печати: 17.05.2019.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Финансирование

Исследование выполнено при поддержке РФФИ, проект № 17-31-01020 «Взаимодействие государства и провинциального общества в формировании национальной модели медико-социальной работы России в XIX – начале XX века».

**Для цитирования:** Колдман С.Д. Мифологические корни медицинских теорий дифференцировки пола. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(2):174–180. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.174-180.

## Mythological roots of medical theories of gender differentiation

Severina D. Koldman

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,  
Health Ministry of Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Corresponding author: Severina D. Koldman, e-mail: [amendment13@yandex.ru](mailto:amendment13@yandex.ru)

### Abstract

**Aim:** to study the interrelation between the myths and the scientific understanding of sex differentiation of the fetus.

**Materials and methods.** The study is based on the materials published in the XIX – early XX century in Russia; among them, reports by medical professionals, ethnographers, and mystics stored in the Russian State Library, including a number of handwritten texts in the Manuscripts Department.

**Results.** In this review, the method of comparative historical analysis was used to reveal the predominance of the religious and mystical views in the popular understanding of sex differentiation. Among them are ideas about the right and left sides of a woman's body, about the moral behavior of a man, about the role of the menstrual cycle in the mystical context, about the couple behavior during the intercourse, and more. Methods for predicting the sex of the future child were also reviewed, as well as the signs related to the child sex planning.

**Conclusion.** In the XIX – early XX century Russia, the views and understandings of obstetricians about the fetal sex differentiation were rather irrational and had no academic credibility.

**Key words:** child gender, gender prediction, myths, history of obstetrics and gynecology, history of medicine

Received: 03.12.2018; in the revised form: 22.01.2019; accepted: 17.05.2019.

### Conflict of interests

No potential conflict of interest was reported by the author.

### Funding

The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project № 17-31-01020 «Interaction between the state and the provincial society in the formation of the national model of medical and social work in Russia in the XIX – early XX century».

**For citation:** Koldman S.D. Mythological roots of medical theories of gender differentiation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):174–180. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347. 2019.13.2.174-180.

## Введение / Introduction

Тема пола будущего ребенка представляла немалый интерес в России в XIX – начале XX веков. Научные медицинские труды, опубликованные в указанный период, демонстрируют отсутствие однозначных достоверных сведений по данному вопросу. В то же время существовали народные поверья и приметы, прямо или косвенно объясняющие принципы дифференцировки пола.

Среди современных понятий и представлений сохраняется идея об иррациональных факторах, влияющих на пол плода. В современной академической среде бытует представление о «случайности» выбора той или иной хромосомы. Например, в 2010 г. в работе С.В. Калентьевой, М.А. Кабановой поднимается вопрос о возрасте будущих родителей, а также попытка заявить о влиянии негативных факторов окружающей среды (курения) на чувствительность плодов мужского пола [1]; ранее в 2008 г. о том же упоминал И.В. Грошев,

который также рассматривал влияние тревоги и стресса у беременной на соотношение полов ее потомства [2]. В статье 2016 г. Т.С. Соболева и Д.В. Соболев заявляют о глобальном воздействии на полообразование, а именно, о влиянии космических факторов, таких как возмущенность магнитного поля, межпланетное и солнечное магнитное поле, гравитация и солнечная активность [3].

Среди историков данный вопрос рассматривается в ряду с традиционными обрядами детского цикла, например, в трудах В.А. Бурнакова, Т.В. Краюшкиной, В.О. Очирова, Н.Л. Пушкаревой, Н.А. Мицюк, А.В. Беловой и др. Работы, посвященные выявлению связей между народным мифом и медицинскими представлениями в акушерстве и гинекологии в дореволюционной России, отсутствуют.

Актуальным представляется анализ врачебных теорий и сравнение их с бытовавшими мифологическими стереотипами в вопросе дифференцировки

пола, существовавших в указанный период. Также необходимо рассмотреть существовавшие приметы и нравственные установки, направленные на угадывание пола вынашиваемого ребенка, а также на планирование пола будущего ребенка у небеременной как входящие в комплекс представлений о механизме контроля и воздействия на соотношение полов потомства.

### Таинства женские

Наиболее ранняя книга, на которую опирались акушеры, – сочинение Альберта (Альбертуса, Альбертина) [4, 5]. Данная рукопись была переведена на русский язык в числе первых медицинских книг, что свидетельствует о ее популярности. Она состояла из 3 сочинений (Книга таинств женских; Книга таинственная Альберта Великого о силах трав, камни и животных неких; Книга Михаила Скота о естественной науке и тайнах природы) и представляла собой популярную энциклопедию, «отдающую средневековой астрологией».

В VIII главе данного труда отдельное внимание уделено теме «О знаменьях отрок или отроковица есть во чреве». Интересно, что Михаил Алексеевич Колосов, случайно обнаруживший ее и сделавший обзор содержания, признается, что на весенней сессии Акушерско-гинекологического общества в 1926 г. обсуждался тот же вопрос, и участники «увы, не разрешили его, также как не могли разрешить в XII веке и раньше» [6]. М.А. Колосов ностальгирует: «И когда теперь в XX столетии вам приходится выслушивать рассказы о всевозможных приметах и сталкиваться со всевозможными суеверными предрассудками, невольно кажется, что где-то в глубинах народных еще сохраняется память об этих мудреных старых книгах, своим содержанием уносящих нас к колыбели современной культуры» [6]. То же подтвердил 70 лет назад сотрудник журнала «Министерства Народного Просвещения», специализирующийся на естествознании, астрономии и оккультных науках, М.С. Хотинский, заявив, что «чудодейственные творения» Альберта читались «с жадностью» и применялись на практике [7].

При ближайшем рассмотрении медицинских текстов становится очевидным наследие гуморальной теории, например, убеждения об участии в полообразовании «эфирной жидкости» и «соков женщины» [8]. Данная тема также имела отражение в медицинских взглядах XVII века на тему женской крови. А именно, «влажность» женщины и то обстоятельство, что у молодых девушек месячные идут каждый месяц, а у старух они меньше или отсутствуют вовсе, поскольку те «иссыхают». При этом дается такое объяснение цикла в подростковом возрасте: «Творец полагает, что в 12, 13 и 14 лет теплота добре изнуряет влажность пищевую» [4]. Слово «изнурять», вероятно, следует воспринимать как обозначение процесса деформации, распада [9], что подразумевает наибольшую активность молодого женского тела и регулярность менструального цикла, а также может

наекать на выгодность, присущую молодому организму, в вынашивании плода.

По мнению специалистов, в полообразовании участвовали следующие части тела будущей матери: яичники, бока, живот, грудь, а также ноги, точнее их положение во время совокупления. Существовали рекомендации для мужей следующего характера: «Не ложись с бабой с левого бока, чтобы не родилась девочка» [10].

Тема правого–левого нашла свое отражение в традициях угадывания пола будущего ребенка. Внешность женщины и ее поведение также являлись индикаторами определения пола будущего ребенка. Так, домочадцы могли посадить женщину на пол и предложить ей встать на ноги самостоятельно. Если она вставая опиралась на правую сторону, значит у нее будет мальчик, а если на левую – девочка [10].

Доктор О. Браун уже в 1858 г. называет это положение о правой и левой стороне ложным и в то же время утверждает, что причины образования того или иного пола у ребенка нужно искать не в телесном, а в духовном русле [11].

Стойкость народных представлений сохранялась в начале XX века и была отмечена земскими врачами: «Иногда бабкам приходится заниматься угадыванием пола будущего ребенка <...> если живот заострен, т. е. несколько конусообразный, то родится мальчик; если же живот плоский или очень растянутый в поперечном направлении, то родится девочка» [12]. Про «вострое брюхо» и правую сторону также упоминает Н.П. Сокольников, посвятивший свое исследование изучению быта и мировоззрения чукчей; впрочем, он отмечает, что не все «бабки» придерживаются того же мнения [13].

То же в Сборнике сведений о быте крестьян, зафиксированном этнографами в 1890 г. [14]. В более раннем сочинении Альберта утверждалось противоположное представление: «живот вправо и круглый, то это знамение мальчика» [4]. Однако сохраняется положение о правой стороне.

В сочинениях Альберта помимо сторон описываются еще 5 знамений «отрок или отроковица есть во чреве». Например, если у женщины румянец на щеках, то будет мальчик. Или же: если насыпать соль на соски беременной и соль растает от тепла, то у нее будет сын, что, вероятно, связано с понятием тепла как атрибуте маскулинности и холода – феминности [4].

В целом, что касается женской груди: если «молоко густое и добре исходительное», то родится мальчик. Также мужской пол будущего ребенка помогает выявить сравнение грудей на предмет в какой из них больше молока. Предпочтение снова отдается правой стороне.

Очевидна сохранность стереотипа, что решающее влияние на пол будущего ребенка оказывает женщина, а именно, одна из сторон ее тела [15].

К 1900 г. некоторыми врачами допускается влияние отца на пол будущего ребенка, которое объяснялось следующим образом: «он должен пробудить в

женском организме изменение зародыша». А именно, приложив усилия и крепость мужского организма, физическую силу, которые оказывали прямое влияние на полообразование, т. е. «сильный баран – ягнята мужского пола, ослабевший баран – женского» [16].

То же находим в труде доктора О. Брауна, который ссылается на Вирея, утверждавшего, что в случае соития сильного мужчины со слабой женщиной родится мальчик, а если мужчина престарелый или молодой, но подверженный распутству, он будет производить только девочек. Впрочем, сам доктор О. Браун сомневается в достоверности данного тезиса и свое мнение озвучивает с опаской, полагая, что читатель не поймет его пространных объяснений. Так, он считает, что мальчики и девочки образуются не из чего иного как из «силы воли», а именно, из ее (силы воли) власти над материей [11].

Доктор А. Дебэ придерживается схожего мнения: если в половом акте преобладает влияние женщины, то оплодотворение будет ребенком женского пола, если влияние мужчины – мужского. Что подразумевается под «влиянием» (активность во время полового акта, физическое преобладание, интенсивность желания и проч.), доктор не уточняет. Зато он рекомендует мужчинам во время совокупления «сосредоточить все свои помыслы» на том поле будущего ребенка, который желает; женщина же должна вести себя во время полового акта «спокойно» и тоже думать только о зачатии существа мужского пола. Тема зачатия ребенка женского пола не рассматривается [17].

Помимо этого существовала теория «перекрестной передачи пола»: от более сильного производителя к слабому, когда крепкий родитель рождает ребенка противоположного себе пола, что противоречит предыдущим представлениям.

При этом важно учитывать такие характеристики, как вес тела будущего отца, который если значительно превышает норму и характеризует человека «жирным», то в таком случае рождаются девочки. Так, сухие и нервные мужчины становятся отцами мальчиков, потому что их мужественность «более развита». Аналогичный тезис касается и женщин. Однако в процессе угадывания пола вес считается диаметрально: «если же женщина худеет лицом, то родит мальчика, а не худеет, то девочку» [14].

Также связывали полообразование с условиями проживания и качеством продуктов, употребляемых матерью, а именно, с их стоимостью как эквивалентом качества. Благоприятные условия проживания беременной приводили к рождению девочек.

В XIX – начале XX веков учитывали разницу лет родителей и климатические условия: «на севере родится больше мальчиков, чем на юге» [16], что противоречит таким понятиям, как мужское–теплое и женское–холодное, описанным ранее.

Немаловажным считалось эмоциональное поведение женщины, а именно: «когда беременную женщину спросить, кого она родит, сына или дочь, то если она

засмеется, родится девочка, если рассердится, то мальчик» [10]. В данном случае прослеживается половой дипсихизм.

В поисках достоверных объяснений дифференцировки пола доктора обращались к аналогичным механизмам в природе: «Птицы же несут по 2 яйца, с женским и мужским зародышем <...> то же у женщины <...> каждый месяц созревает одно яйцо... в следующий же месяц яйцо будет женского пола и т. д.» [16].

Опыты с искусственным оплодотворением лягушек принесли следующий результат – 95 % самок. Разумеется, автор описанного эксперимента еще не имел представления о хромосомном наборе самца, семенем которого проводили оплодотворение. В качестве возможной причины такого результата высказывалось предположение о «худших условиях» и «плохом питании». В другой части описания приводится противоположное мнение, что при плохом питании среди рождаемого скота будут преобладать самцы. Стоит отметить, что в данном тезисе присутствует идея физической выносливости как одной из характеристик маскулинности.

Также приводились самые выдающиеся взгляды: если яйцо вполне созрело, то можно ожидать, что после оплодотворения оно разовьется в зародыш мужского пола. При недостаточном половом созревании яйца из него не может развиваться наиболее сильный и совершенный представитель – самец, а только самка. Понятия «полного», «зрелого», «мужского» противопоставляются таким терминам, как «незрелый», «слабый», «женский». Здесь наиболее очевидно влияние на медицинские взгляды стереотипов о гендерной стратификации, о доминировании мужского пола над женским.

Все маскулинные характеристики обладают положительными коннотациями, и лишь единожды упоминается увеличение количества рождения мальчиков как следствие содержание их матерей в неблагоприятных условиях. Однако в примере с искусственным оплодотворением лягушек, давших в результате эксперимента 95 % самок, этот тезис дискредитирован предположением о плохом содержании и питании подопытных.

Тем не менее отцы не лишались возможности влияния на пол потомка, им вменялись различного рода рекомендации.

Среди факторов, влияющих на половую дифференцировку, упоминается версия «об излишестве» полового семени мужчины. Расход спермы на любовниц означает рождение у последних здоровых и, главное, красивых детей, в то время как законным женам остаются «выжимки тщедушные» [17]. Именно наличие законного брака гарантирует физические и нравственные преимущества детям, что в свою очередь напрямую связано с отсутствием стыда и страха, а также наличием уважения у родителей со стороны общества. Если же мужчина и женщина не уверены в себе, что-то скрывают, то их дети никогда не станут красивыми существами.

### Теория расточительства семени

Тему «чуждести» и значимости мужского семени отметил в середине XIX века доктор О. Браун, который считал, что раз организм так мало выделяет спермы и добыть ее не так-то просто, то она является «самым совершеннейшим и самым бережным продуктом человеческого тела». А значит, семя нельзя тратить безрасчетно, в противном случае можно получить наказание в виде некоего «большого вреда». Доктор О. Браун подводит свою мысль к тому, что у тех, кто поддается чрезмерному сладострастию и каждый день тратит сперму, здоровье и сама жизнь находятся в большой опасности. Причина этого кроется в большом количестве нервных окончаний, находящихся в половых органах, и, в частности, в половом члене. Сам процесс эякуляции, по мнению специалистов данного времени, схож с приступом эпилепсии, а значит, частые занятия сексом неизменно приведут к больничному ложу [11].

Теория расточительства семени применима и к каллипедии и к мелантропогенции. Если первый термин известен как «искусство рожать красивых детей», то во втором случае термин «мелантропогенция» не имеет современных определений, будучи забытым, но представлял определенный интерес в XIX веке как искусство производить великих людей. С этим связаны такие поверья, как то: беременной желательно смотреть на статую Амура или на портрет прекрасного Язона.

В целом, философия расточительства репродуктивных сил организма как на беспорядочные связи, так и на онанизм заключается в том, что человек, будучи особью неделимой, во время полового акта «отдает часть своей жизни для возжигания новой» [17]; соответственно, если не давать телу и разуму восстановиться после такой потери, то в итоге жизнь покинет человека.

Что касается биохимических представлений, здесь сохранялись средневековые методы диагностирования состояния пациента методом пробы мочи. Так, сахар в моче беременной оказывал влияние и на половую дифференциацию ее будущего ребенка: если моча не обладает сладким вкусом, то родится мальчик.

Также существовали приемы планирования пола будущего потомства. Нужно было дать послед родившегося ребенка собаке: если женщина следующим ребенком хочет мальчика – то послед доставался кобелю, если хочет девочку – суке [18]. Этот способ рассказан старой еврейской акушеркой.

### Особенности «национальной рождаемости»

Особый интерес представляет обращение врачей к статистике родильных домов, на основании которой делались выводы о влиянии религиозных взглядов на деторождение. Акушеры старались выявить и подтвердить тезис, что принадлежность к определенной нации, исполнение характерных для нее ритуальных традиций оказывало непосредственное влияние на дифференцировку пола их потомков.

Сравнение репродуктивных свойств еврейских и русских женщин проводили доктора В.С. Перлис [19], М.Н. Паргамин [20, 21], С.С. Вермель [22]. В их трудах проводился анализ менструальных циклов у евреек и неевреек, регламент на совокупления в иудаизме, количество родов, количество выживших детей, а главное – количество рожденных детей мужского пола. «Если различные условия жизни евреев и христиан в половом отношении имеют в окончательном результате увеличение у евреев числа мужских рождений над женскими, то *eo ipso* разумеется, что и все половые функции женского организма еврейки (или время наступления месячного очищения, его продолжительности и т. п.) с большей вероятностью отличаются от тех же функций христианки» [20]. Результаты подобных наблюдений объединялись в такое понятие, как «особенность еврейской рождаемости» [22].

Подтверждение своим гипотезам медики ищут в текстах книг священного писания: «Древние талмудисты объясняли себе, что пол ребенка зависит от того, кто из обоих родителей крепче и страстнее; причем предполагалось, что если здоровее отец, то рождается мальчик, а если здоровее мать, то образуется плод женского пола» [20]. Аналогичный тезис существует и в христианском обществе и был рассмотрен выше. Можно утверждать, что врачи опирались на существующие мифологические стереотипы, бытовавшие в народе.

Иудейский регламент на совокупления, по мнению врачей, обеспечивал производство спермы «первой категории», т. е. выдержанного семени, обладающего большей густотой, сильного, способного к зарождению мальчиков. При этом наличие 4 постов в христианской религии, а также постные дни каждые среду и пятницу (за исключением праздничных дней) не оказывают такого влияния на семя христианина. Также это относится к женщинам, которые согласно одному «чрезвычайно разумному правилу Моисеева законодательства» не должны совокупляться в начале, во время и в течение 8 дней после менструации. Аналогичный довод находится в 194-м издании сочинения доктора А. Дебэ, бестселлере, проданном тиражом в 1 млн экземпляров. Снова подчеркивается рождение мальчика как наиболее желанное, причем доктора используют слова «должна», «не должна», это «разумно» и проч. [17].

В труде В.С. Одяницкого-Почобут, рассматривающего смертность грудных детей, в том числе приводится статистка по конфессиям. Согласно его данным, самая низкая детская смертность сохраняется у евреев, в то время как у православных – самая высокая, на втором месте протестанты, на третьем – католики, а также нулевые показатели смертей от оспы у евреев, от врожденного сифилиса и др. [23]. Данную статистику связывают с нравственным поведением евреев, которое, как было описано выше, также влияет на дифференцировку пола у потомства.

Отсюда медицинские представления о нравственном поведении и идеи о его влиянии на репродуктивное здоровье. Значительное влияние на пол ребенка оказывала законность отношений в паре: «Известно, что среди внебрачных количество мужских рождений вообще гораздо больше: это универсальное явление» [22]. Подчеркивалось, что внебрачных связей у евреев значительно меньше, чем у христиан. Тем самым выделялось моральное доминирование одной религии над другой, подтвержденное, по мнению медиков, в репродуктивном производстве нации и, в частности, в меньшем количестве мертворожденных детей.

### Заключение / Conclusion

В результате исследования выявлено, что заинтересованность в рождении ребенка определенного пола приводит к обращению к мифологическим стереотипам и внедрению их в медицинскую практику. Очевидно мистически осознаваемое влияние религиозности на представление о физиологических процессах деторождения.

При отсутствии достоверных научных сведений о хромосомах медики указанного периода возлагали ответственность за дифференцировку пола плода на женщину.

### Литература:

1. Калентьева С.В., Кабанова М.А. Комплексный анализ факторов, определяющих соотношение числа рождающихся мальчиков и девочек. *Бюллетень СО РАМН*. 2010;30(5):93–6.
2. Грошев И.В. Медико-социологический анализ рождаемости, заболеваемости и смертности с учетом половых, возрастных и гендерных различий. *Вестник ТГУ*. 2008;13(2–3):157–68.
3. Соболева Т.С., Соболев Д.В. Влияние космических факторов на формирование пола человека и феномен женского спорта. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;(1):220–8. DOI: 10.12737/18572.
4. Альберт Славной. Таинств женских, еще о силах трав, камней, зверей, птиц и рыб. Переведен се слово от слова с латинского на славенский и написан лета Господня 1670 от создания се мира 7178 (рукопись). *М.: Отдел рукописей Государственной публичной библиотеки им. В. И. Ленина*, № 2955. 166 лл.
5. Зедека М., Альбертин, Папюс. Знахарство, или русские народные заговоры, и полное собрание всевозможных поверий, суеверий, предрассудков и колдовства на все случаи жизни. *М.: Авиатор*, 1911. 47 с.
6. Колосов М.А. Альбертус – книга преудивительная таинств женских. *Труды акушерско-гинекологического общества при I МГУ*. 1926;32:325–336.
7. Хотинский М.С. Чародейство и таинственные явления в новейшее время. *СПб.: Издание Е.Н. Ахматовой*, 1866. 438 с.
8. О действиях природы в произведениях рода человеческого, или о стремлении одного пола к другому, о плодотворении, зачатии, зарождении и сохранении младенцев, для произведения на свет здоровых детей и для сохранения собственных сил и здоровья, с показанием безвредных и испытанных средств к укреплению ослабевших органов. *М.: В Университетской типографии*, 1845. 116 с.
9. Топоров В.Н. Исследования по этимологии и семантике. Т. 2: Индоевропейские языки и индоевропеистика. *М.: Языки славянской культуры*, 2013. 725 с.
10. Суеверия и предрассудки крестьян Воронежской губернии. *Хрестоматия. Воронеж: Истоки*, 2013. 272 с.
11. Браун О. О физических супружеских отношениях мужчины и женщины. *М.: Российская государственная библиотека*, 1858. 272 с.
12. Зеленский Э.Я. Из записок земского врача. Деревенская эпидемия. Народное знахарство. *Псков: тип. Труд и знание*, 1908. 185 с.
13. Сокольников Н.П. Болезни и рождение человека в селе Маркове на Анадьре. *М.: тип. Моск. ун-та*, 1912. 102 с.
14. Сборник сведений для изучения быта крестьянского населения России. Выпуск II. Под ред. Н. Харузина. *М.: т-во Скоропечатни А.А. Левенсо*, 1890. 234 с.
15. Фишер-Дюкельман А. Женщина как домашний врач. Пер. с нем. Б.Е. Шехтер. *СПб.: Издание Н.С. Аскарханова*, 1903. 563 с.
16. О рождении детей желаемого пола. Сост. по Л.С. Шенку. *СПб.: Паровая тип. А.Л. Трунова*, 1900. 56 с.
17. Дебэ А. Брак и безбрачие во всех физических и моральных проявлениях. Взаимные отношения супругов как в нравственной, так и половой жизни. Новая теория человеческого происхождения. Произвольное зачатие детей мужского и женского пола. Гигиена, физиология и философия брака. Средства к устранению бесплодности, бессилия и физических недостатков. *М.: типо-лит. А.П. Поплавский*, 1901. 464 с.
18. Штрак Г.Л. Кровь в верованиях и суевериях человечества. Народная медицина и вопрос о крови в ритуале евреев. Пер. с нем. А.Н. Черновой. Под ред. И.Д. Андреева. *СПб.: тип. АО Брокгауз-Ефрон*, 1911. 244 с.
19. Перлис В.С. Медицинский отчет гинекологического отделения Киевской еврейской больницы за десять лет (1890–1899 гг.). *Киев: типо-лит. т-ва И.Н. Кушнерев и К°*, 1900. 48 с.
20. Паргамин М.Н. Некоторые цифровые данные, относящиеся к статистике половых отправлений евреев. *Киев: тип. Имп. ун-та св. Владимира*, 1889. 12 с.
21. Паргамин М.Н. Половая жизнь и анализ средств, способствующих зачатию. *Киев: тип. А. Давиденко*, 1890. 56 с.
22. Вермель С.С. Из патологии евреев (рождаемость, смертность, заболеваемость). *М.: т-во тип. А.И. Мамонтова*, 1911. 54 с.
23. Одляницкий-Почобут В.С. Смертность грудных детей в Санкт-Петербурге в зависимости от времени их рождения по месяцам и временам года в 1896–1900 гг. *СПб.: тип. СПб. т-ва печ. и изд. дела Труд*, 1903. 170 с.

## References:

- Kalentiya S.V., Kabanova M.A. Comprehensive analysis of factors determining the ratio of the number of boys and girls born. [Kompleksnyy analiz faktorov, opredelyayushchih sootnoshenie chisla rozhdayushchihya mal'chikov i devochek]. *Byulleten' SO RAMN*. 2010;30(5):93–6. (In Russ.).
- Groshev I.V. Medical and sociological analysis of fertility, morbidity and mortality taking into account sex, age and gender differences. [Mediko-sociologicheskij analiz rozhdanosti, zabolevaemosti i smertnosti s uchedom polovoy, vozrastnyh i gendernyh razlichij]. *Vestnik TGU*. 2008;13(2–3):157–68. (In Russ.).
- Soboleva T.S., Sobolev D.V. The effect of space factors on the formation of gender and the phenomenon of women's sports. [Vliyaniye kosmicheskikh faktorov na formirovaniye pola cheloveka i fenomen zhenskogo sporta]. *Vestnik novyh medicinskih tekhnologij*. 2016;(1):220–8. (In Russ.). DOI: 10.12737/18572.
- Albert Glorious. The sacraments of women, also about the forces of grasses, rocks, animals, birds and fish. The word has been translated from a Latin word into Slavonic and the summer of the Lord 1670 has been written from the creation of the world 7178 (manuscript). [Tainstv zhenskih, eshche o silah trav, kamenij, zverej, ptic i ryb. Pereveden se slovo ot slova s latinskogo na slavenskij i napisan leta Gospodnya 1670 ot sozdaniya se mira 7178 (rukopis')]. *Moskva: Otdel rukopisej Gosudarstvennoj publichnoj biblioteki im. V. I. Lenina*, № 2955. 166 ll. (In Russ.).
- Zedeca M., Albertin, Papus. Witchery, or Russian folk conspiracies, and a complete collection of all kinds of beliefs, superstitions, prejudices and witchcraft for all occasions. [Znahrstvo, ili russkie narodnye zagovory, i polnoe sobranie vsevozmozhnyh poverij, sueverij, predrassudkov i koldovstva na vse sluchai zhizni]. *Moskva: Aviator*, 1911. 47 s. (In Russ.).
- Kolosov M.A. Albertus – the book is the most prestigious mysteries of women. [Al'bertus – kniga preudivitel'naya tainstv zhenskih]. *Trudy akushersko-ginekologicheskogo obshchestva pri I MGU*. 1926;32:325–336. (In Russ.).
- Khotinskiy M.S. Witchcraft and mysterious phenomena in modern times. [Charodejstvo i tainstvennyye yavleniya v novjshhee vremya]. *SPb.: Izdanie E.N. Ahmatovoj*, 1866. 438 s. (In Russ.).
- On the actions of nature in the works of the human race, or about the desire of one sex to another, about the fruitfulness, conception, birth and preservation of babies, to produce healthy children and to preserve their own strength and health, with the indication of harmless and tested means to strengthen weakened organs. [O deystviyah prirody v proizvedeniyah roda chelovecheskogo, ili o stremlenii odnogo pola k drugomu, o plodotvorenii, zachatii, zarozhdenii i sohraneniі mladencev, dlya proizvedeniya na svet zdorovyh detej i dlya sohraneniya sobstvennyh sil i zdorov'ya, s pokazaniem bezvrednyh i ispytannyh sredstv k ukrepleniyu oslabevshih organov]. *Moskva: V Universitetskoj tipografii*, 1845. 116 s. (In Russ.).
- Toporov V.N. Studies on etymology and semantics. Vol. 2: Indo-European languages and Indo-European linguistics. [Issledovaniya po etimologii i semantike. T. 2: Indoevropeskie yazyki i indoevropeistika]. *Moskva: Yazyki slavyanskoj kul'tury*, 2013. 725 s. (In Russ.).
- Superstition and prejudice of the peasants of the Voronezh province. Chrestomathy. [Sueveriya i predrassudki krest'yan Voronezhskoj gubernii. Hrestomatiya]. *Voronezh: Istoki*, 2013. 272 s. (In Russ.).
- Brown O. On the physical marital relationship of man and woman. [O fizicheskikh supruzheskikh otnosheniyah muzhchiny i zhenshchiny]. *Moskva: Rossijskaya gosudarstvennaya biblioteka*, 1858. 272 s. (In Russ.).
- Zalenskiy E.Ya. From the notes of the Zemsky doctor. Rural epidemic. Folk medicine. [Iz zapisok zemskogo vracha. Derevenskaya epidemiy. Narodnoe znahrstvo]. *Psokov: tip. Trud i znanie*, 1908. 185 s. (In Russ.).
- Sokolnikov N.P. Diseases and the birth of a man in the village of Markov on Anadyr. [Bolezni i rozhdenie cheloveka v sele Markove na Anadyre]. *Moskva: tip. Mosk. un-ta*, 1912. 102 s. (In Russ.).
- A collection of information for studying the everyday life of the peasant population of Russia. Issue II. Ed. N. Kharuzin. [Sbornik svedenij dlya izucheniya byta krest'yanskogo naseleniya Rossii. Vypusk II. Pod red. N. Haruzina]. *Moskva: t-vo Skoropechatni A.A. Levenso*, 1890. 234 s. (In Russ.).
- Fisher-Dukkelman A. Woman as a family doctor. [Zhenshina kak domashnij vrach. Per. s nem. B.E. Shekhter]. *SPb.: Izdanie N.S. Askarhanova*, 1903. 563 s. (In Russ.).
- On the birth of children of the desired sex. Comp. by L.S. Schenk. [O rozhdanii detej zheleamogo pola. Sost. po L.S. Shenku]. *SPb.: Parovaya tip. A.L. Trunova*, 1900. 56 s. (In Russ.).
- Debe A. Marriage and celibacy in all physical and moral manifestations. Mutual relations of spouses in moral and sexual life. A new theory of human origin. Arbitrary conception of male and female children. Hygiene, physiology and marriage philosophy. Means to eliminate barrenness, powerlessness and physical disabilities. [Brak i bezbrachie vo vseh fizicheskikh i moral'nyh proyavleniyah. Vzaimnyye otnosheniya suprugov kak v nrvstvennoj, tak i polovoj zhizni. Novaya teoriya chelovecheskogo proiskhozhdeniya. Proizvol'noe zachatie detej muzhskogo i zhenskogo pola. Gigiena, fiziologiya i filosofiya braka. Sredstva k ustraneniyu besplodnosti, bessiliya i fizicheskikh nedostatkov]. *Moskva: tipo-lit. A.P. Poplavskij*, 1901. 464 s. (In Russ.).
- Shtrak G.L. Blood in the beliefs and superstitions of mankind. Traditional medicine and the issue of blood in the ritual of the Jews. [Krov' v verovaniyah i sueveriyah chelovechestva. Narodnaya medicina i vopros o krovi v rituale evreev. Per. s nem. A.N. Chernovoj. Pod red. I.D. Andreeva]. *SPb.: tip. AO Brokgaуз-Eron*, 1911. 244 s. (In Russ.).
- Perlis V.S. Medical report of the gynecological department of the Kiev Jewish Hospital for ten years (1890–1899). [Medicinskij otchet ginekologicheskogo otdeleniya Kievskoj evrejskoj bol'nicy za desyat' let (1890–1899 gg.)]. *Kiev: tipo-lit. t-va I.N. Kushnerev i K°*, 1900. 48 s. (In Russ.).
- Pargamin M.N. Some digital data relating to the statistics of Jewish sexuality. [Nekotorye cifrovye dannye, odnosyashchiesya k statistike polovoyh otravlenij evreek]. *Kiev: tip. Imp. un-ta sv. Vladimira*, 1889. 12 s. (In Russ.).
- Pargamin M.N. Sexual life and analysis of the means that contribute to conception. [Polovaya zhizn' i analiz sredstv, sposobstvuyushchih zachatiyu]. *Kiev: tip. A. Davidenko*, 1890. 56 s. (In Russ.).
- Vermel S.S. From the pathology of the Jews (fertility, mortality, morbidity). [Iz patologii evreev (rozhdanost', smertnost', zabolevaemost')]. *Moskva: t-vo tip. A.I. Mamontova*, 1911. 54 s. (In Russ.).
- Odyanitsky-Pochobut V.S. Mortality of infants in St. Petersburg depending on the time of their birth by months and seasons in 1896–1900. [Smertnost' grudnyh detej v Sankt-Peterburge v zavisimosti ot vremeni ih rozhdeniya po mesyacam i vremenam goda v 1896–1900 gg]. *SPb.: tip. SPb. t-va pech. i izd. dela Trud*, 1903. 170 s. (In Russ.).

## Сведения об авторе:

**Колдман Северина Дановна** – к.и.н., доцент кафедры истории медицины и социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-1213>. Scopus Author ID: 57195310221. Researcher ID: E-8035-2015. ПИНЦ: 808360.

## About the author:

**Severina D. Koldman** – PhD (History), Associate Professor, Department of History of Medicine, Social and Human Sciences, N.I. Pirogov RNRMU HM of RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7496-1213>. Scopus Author ID: 57195310221. Researcher ID: E-8035-2015. ПИНЦ: 808360.