

ISSN 2079-5696 (PRINT)
ISSN 2079-5831 (ONLINE)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ

ГИНЕКОЛОГИЯ

журнал для практикующих врачей



GYNECOLOGY

THE JOURNAL FOR THE PROFESSIONALS IN GYNECOLOGY AND WOMEN'S HEALTH

2021 | ТОМ VOL. 23 | № No. 4

Посвящается памяти Е.М. Вихляевой –
заслуженного деятеля науки РФ, профессора, члена-корреспондента РАН

CONSILIUM
MEDICUM

«Гинекология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере акушерства, гинекологии и женского здоровья. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. Журнал включен в базу данных ВИНТИ РАН, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: ядро РИНЦ, Scopus.

Главный редактор журнала

Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Кузмин Андрей Александрович, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российское общество акушеров-гинекологов, Москва, Россия

Савельева Галина Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д.м.н., профессор, Институт клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Краснопольский Владислав Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, Россия

Пестрикова Татьяна Юрьевна, д.м.н., профессор, Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Битцер Иоханнес, д-р медицины, профессор, Больница Университета Базеля, кафедра акушерства и гинекологии, Базель, Швейцария

Серфати Давид, д-р медицины, профессор, Госпиталь Сент-Луис, Париж, Франция

Бартфай Джорджи, д-р медицины, профессор, Университет Сегеда, Сегед, Венгрия

Дженаззани Андреа, д-р медицины, профессор, Пизанский университет, кафедра клинической и экспериментальной медицины, Пиза, Италия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63961.

Периодичность: 6 раз в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 15 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: consiliummedicum.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocotr.ru

Юлия Агафонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocotr.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературные

редакторы-корректоры:

Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь,

ул. Московская, 82/13а, к. 14



gynecology.orscience.ru

The "Gynecology" is a peer reviewed Journal that since 1999 has served the interests of gynecologists, endocrinologists and all other professionals in gynecology and women's health by providing on bi-monthly basis clinical information and practical recommendations to various aspects in the field of women's health. The Journal is included in the Peer-reviewed Scientific Publications List in which the main scientific data of dissertations for the degree of candidate of science, for the degree of doctor of science should be published. In accordance with the order of the Ministry of Education and Science of Russia dated December 28, 2018. The Journal was included in the All-Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI RAS) database, the Ulrich's Periodicals Directory reference system, WorldCat, the Scientific Electronic Library (elibrary.ru), the CyberLeninka electronic library, and the Directory of Open Access Journals (DOAJ). The Journal is indexed in the following databases: Russian Science Citation Index (RSCI), Scopus.

Editor-in-Chief

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor,
Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Managing Editor

Andrey A. Kuzemin,

Ph.D., Kulakov National Medical Research Center
for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Moscow, Russia

Editorial Board

Vladimir N. Serov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Moscow, Russia

Galina M. Savelyeva, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Gennadiy T. Sukhikh, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko, M.D., Ph.D., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Center for Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Vladislav I. Krasnopolsky, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Tatyana Yu. Pestrikova, M.D., Ph.D., Professor, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

Tatyana E. Belokrinskaya, M.D., Ph.D., Professor, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Johannes Bitzer, M.D., Ph.D., Professor, Universitätsspital Basel, Department of Obstetrics and Gynecology, Basel, Switzerland

David Serfaty, M.D., Ph.D., Professor, Hospital Saint-Louis, Paris, France

Georgy Bartfai, M.D., Ph.D., Professor, University of Szeged, Szeged, Hungary

Andrea Riccardo Genazzani, M.D., Ph.D., Professor, Università di Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Registration number: ПИ №ФС77-63961. Publication frequency: 6 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA
The Journal content is free. Subscribe form is on the website. Circulation: 15 000 copies. Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article. consiliummedicum.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:
Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva

Design and layout:
Sergey Sirotnin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st.,
Tver, Russia



СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Посвящается Екатерине Михайловне Вихляевой 284

ОБЗОРЫ

Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении

А.Т. Уруймагова, В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, А.Е. Донников, А.А. Иванова 286

Состояние проблемы ранней диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников у пациенток в постменопаузе (обзор литературы)

Н.М. Подзолкова, Р.Э. Кузнецов, О.Л. Глазкова, Л.Г. Созаева, Л.Б. Тумгоева 294

Актуальные представления о фармакологической коррекции железодефицитных состояний в гинекологической практике

А.С. Духанин 300

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинико-диагностические аспекты глубокого инфильтративного эндометриоза (диагностика, лечение, рецидивы)

Ш.К. Муфтаидинова, Л.З. Файзуллин, В.Д. Чупрынин, Н.С. Русейкин, Т.Ю. Смольнова, Н.А. Буралкина 307

Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Р.Е. Орехов 314

Септостомия во время фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии

А.Е. Бугеренко, Л.Н. Щербаклова, О.Б. Панина 324

Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* повышает риск развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода

О.В. Головченко, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносоев 330

Диагностика серозного рака яичников высокой степени злокачественности Ia–Ic стадии по липидному профилю сыворотки крови

М.В. Юрова, В.Е. Франкевич, С.В. Павлович, В.В. Чаговец, Н.Л. Стародубцева, Г.Н. Хабас, Л.А. Ашрафян, Г.Т. Сухих 335

Сравнительная оценка результатов иммуноцитохимического исследования коэкспрессии p16/Ki-67 среди больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека

Т.В. Клинышкова, И.Б. Самосудова, М.С. Буян 341

Стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона у женщин с повышенным уровнем тревожности во время беременности, наступившей в результате протоколов экстракорпорального оплодотворения

Н.И. Тапильская, М.С. Некрасов, И.О. Крихели, К.В. Обьедкова, А.М. Гзгзян, И.Ю. Коган, Р.И. Глушаков 346

Масталгия при бесплодии: поиск дополнительных возможностей терапии

К.В. Краснопольская, В.Е. Балан, И.Ю. Ершова, Е.О. Скорик, С.Е. Малыгин, М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Е.В. Лагутина 354

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Важные вопросы при выборе гормональной контрацепции. Мифы о контрацепции

В.Н. Прилепская, Л.Л. Бостанджян 364

Ключевые проблемы ведения подростков и молодых женщин с обильным менструальным кровотечением

Е.В. Уварова, И.А. Сальникова, Е.П. Хашченко, А.П. Соколова 370

CONTENTS

EDITORIAL

Dedicated to Ekaterina Mikhailovna Vikhlyaeva 284

REVIEWS

Bacterial vaginosis: modern concepts, approaches to diagnosis and treatment

Ada T. Uruimagova, Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitynova, Andrei E. Donnikov, Angelina A. Ivanova 286

State of the problem of early diagnosis and treatment of benign ovarian tumors in postmenopausal patients (literature review)

Nataliia M. Podzolkova, Roman E. Kuznetsov, Olga L. Glazkova, Larisa G. Sozaeva, Luiza B. Tumgoeva 294

Current views on the pharmacological correction of iron deficiency conditions in gynecological practice

Aleksandr S. Dukhanin 300

ORIGINAL ARTICLES

Clinical and diagnostic aspects of deep infiltrative endometriosis (diagnosis, treatment, recurrence)

Shakhnoza K. Muftaidinova, Leonid Z. Faizullin, Vladimir D. Chuprynin, Nikolai S. Ruseikin, Tatiana Iu. Smolnova, Natalia A. Buralkina 307

The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment

Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinsky, Roman E. Orekhov 314

Septostomy during laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome

Andrei E. Bugerenko, Liya N. Shcherbakova, Olga B. Panina 324

The rs5918 polymorphism in the *ITGB3* gene increases the risk for preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation

Oleg V. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov 330

Diagnosis of Ia–Ic stages of serous high-grade ovarian cancer by the lipid profile of blood serum

Mariia V. Iurova, Vladimir E. Frankevich, Stanislav V. Pavlovich, Vitaliy V. Chagovets, Nataliya L. Starodubtseva, Grigory N. Khabas, Lev A. Ashrafyan, Gennady T. Sukhikh 335

Comparative evaluation of the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 coexpression in patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus

Tatiana V. Klinyshkova, Irina B. Samosudova, Mariia S. Buyan 341

Stress-protective effects of micronized progesterone in treatment of anxiety disorders in pregnant women after in vitro fertilisation

Natalya I. Tapilskaya, Mikhail S. Nekrasov, Inna O. Krikheli, Ksenia V. Ob'edkova, Alexander M. Gzgzian, Igor Yu. Kogan, Ruslan I. Glushakov 346

Mastalgia in infertility: search for additional possibilities of therapy

Ksenia V. Krasnopol'skaya, Vera E. Balan, Irina Yu. Ershova, Elena O. Skorik, Sergey E. Malygin, Mekan R. Orazov, Lilia R. Toktar, Elena V. Lagutina 354

IN AID OF THE CLINICIAN

Important questions to ask when choosing hormonal contraception. Myths about contraception

Vera N. Prilepskaya, Lana L. Bostandzhian 364

Key issues in the management of adolescents and young women with heavy menstrual bleeding

Elena V. Uvarova, Irina A. Salnikova, Elena P. Khashchenko, Arina P. Sokolova 370

Посвящается Екатерине Михайловне Вихляевой (05.08.1925–22.02.2021)

Екатерина Михайловна Вихляева –
заслуженный деятель науки РФ,
проф., д-р мед. наук, чл.-кор. РАН



XXVII Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», прошедший в Москве 21–23 апреля 2021 г. под председательством академика РАН, д-ра мед. наук, профессора Г.Т. Сухих и д-ра мед. наук, профессора В.Н. Прилепской, был посвящен памяти члена-корреспондента РАН, профессора Е.М. Вихляевой – удивительного человека, прекрасного врача, Великого ученого. Представленный материал – дань женщине, жизнь которой является примером беззаветного служения людям, медицинской науке, своим учителям и ученикам.

Екатерина Михайловна родилась в городе Петрограде (Санкт-Петербурге) 5 августа 1925 г. в семье фармакологов. Брак родителей был весьма кратким. Мама Екатерины Михайловны – Мария Михайловна растила дочь одна в крайне сложных условиях: они жили в маленькой комнатке коммунальной квартиры, ей приходилось трудиться на нескольких работах днем и ночью.

Когда девочке исполнилось 7 лет, Мария Михайловна вышла замуж за известного ученого-фармаколога Николаева Михаила Петровича (1893–1949). Он удочерил Катю, дал ей свою фамилию. Семья переехала в Москву, где М.П. Николаев возглавил кафедру фармакологии 1-го Московского медицинского института (1-й ММИ). Михаил Петрович являлся для Екатерины Михайловны примером для подражания как в человеческом, так и в профессиональном плане на протяжении всей ее жизни. Во время Великой Отечественной войны он изучал эффективность пенициллина и кардиологических препаратов в условиях работы медико-санитарных батальонов, полевых подвижных госпиталей. Под его руководством выполнено 7 докторских диссертаций, в том числе выдающихся советских акушеров-гинекологов – Жордана Иосифа Федоровича и Сыроватко Федора Агеевича.

Мужем Екатерины Михайловны стал известный фармаколог Юрий Иванович Вихляев, заведовавший лабораторией психофармакологии Института фармакологии им. В.В. Закусова. Он был одним из тех, кто синтезировал знаменитый феназепам. К сожалению, Ю.И. Вихляев очень рано скончался после очередного инфаркта.

Профессиональная и научная деятельность

В 1945 г. Екатерина Михайловна с отличием окончила лечебный факультет 1-го ММИ. После учебы она работала в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР ординатором, затем младшим научным сотрудником.

В 1951 г. Екатерина Михайловна начала свой путь от ассистента до профессора на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета 1-го Московского института им. И.М. Сеченова.

В 1953 г. она защитила кандидатскую диссертацию, в 1963 г. – докторскую. С 1964 по 1980 г. являлась заведующей кафедрой акушерства и гинекологии 2-го лечебного факультета.

С 1982 по 2007 г. Екатерина Михайловна была заместителем директора по научной работе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, по совместительству директором Сотрудничающего центра Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по исследованиям в области репродукции человека (СЦР ВОЗ).

С 2007 по 2012 г. Екатерина Михайловна являлась главным научным сотрудником отдела международного сотрудничества Службы научно-организационного обеспечения. С 2012 г. она была советником директора Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова.

Учителя Екатерины Михайловны

Профессор Жмакин Константин Николаевич (1894–1987) – руководитель приоритетных исследований, посвященных проблемам оперативного акушерства, обезболивания родов, регуляции родовой деятельности и пр.

Профессор Бодяжина Вера Ильинична (1905–1987) – видный ученый, заслуженный деятель науки РСФСР, редактор журнала «Акушерство и гинекология».

Екатерина Михайловна – ученый мирового уровня

Екатерина Михайловна свободно владела английским и немецкими языками. С 1972 г. в течение 30 лет она руководила Сотрудничающим центром ВОЗ по научным исследованиям в области репродукции человека. СЦР участвовал в многочисленных проектах ВОЗ по различным аспектам репродуктивного здоровья. Благодаря инициативе Екатерины Михайловны впервые в России в работу Центра стали внедряться международные многоцентровые исследования. Многие годы она являлась членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии, Международного комитета общества по изучению гипертензии у беременных (ISSHP), экспертом ВОЗ. Сложившееся по инициативе Е.М. Вихляевой в 1990-е годы сотрудничество между Центром и Упсальским университетом (Швеция) в рамках взаимодействия РАМН и Шведской королевской академии наук продолжается до настоящего времени (профессор В.А. Бурлев). Екатерину Михайловну часто приглашали для выступлений на различных конференциях, симпозиумах, организованных ВОЗ, где ее доклады пользовались большим успехом, в том числе среди зарубежных коллег.

Благодаря усилиям Е.М. Вихляевой, уделявшей огромное внимание внедрению международной доказательной медицины, ее тесному научному контакту с британскими коллегами, стоявшими у истоков Кокрановского сотрудничества, в России стали внедряться элементы медицины, основанной на доказательствах. Неоценим вклад Екатерины Михайловны в





Чикаго, 1989 г. Встреча Советской делегации с Американской ассоциацией по Фармакотерапии



С коллегами на конгрессе FIGO, 1987

формирование идеологии перинатального аудита для совершенствования качества акушерской и перинатальной помощи. Совместно с группой ученых (С.В. Павлович, Г.У. Асымбекова, Т.П. Васильева) созданы первые региональные модели аудита для профилактики неблагоприятных перинатальных исходов, в том числе при преждевременных родах.

Исследования Е.М. Вихляевой были многогранны. Они охватывали не только проблемы гинекологической эндокринологии, одним из основоположников которой в России является сама Екатерина Михайловна, но и другие весьма сложные направления акушерства, гинекологии и перинатологии. Работы Е.М. Вихляевой в области преэклампсии впервые в России позволили обосновать профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты при риске преэклампсии и различные диагностические и лечебные направления в ее лечении. Результаты научных исследований нашли отражение в более чем 340 научных работах, в том числе 20 монографиях.

Многие монографии и книги Екатерины Михайловны переиздавались не один раз. Например, «Климактерический синдром и его лечение» (1966), «Нейроэндокринные гинекологические синдромы» (1971). Ставшая классической монография Е.М. Вихляевой «Волемиические нарушения в акушерско-гинекологической клинике и их коррекция» (1977) основана на многочисленных собственных исследованиях, впервые в России обобщила взаимосвязь между репродуктивной системой женщины и защитно-приспособительными реакциями системы кровообращения при беременности, гинекологических заболеваниях и опухолях женской репродуктивной системы.

Учитель

Екатерина Михайловна была блестящим педагогом, ее ученики не только сотрудники Центра, но и целый ряд других ученых и врачей. Под ее руководством защищено 12 докторских и 57 кандидатских диссертаций.

Ученики – сотрудники Центра:

Бадоева Фатима Султановна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центра.

Гус Александр Иосифович – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики Центра.

Козаченко Андрей Владимирович – профессор РАН, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии Центра.

Липатенкова Юлия Ивановна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики.

Маланова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог гинекологического отделения восстановительного лечения Центра.

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доцент, ученый секретарь Центра.

Супруга Олег Михайлович – д-р мед. наук, профессор, долгие годы работавший на кафедре акушерства, гинекологии с

курсом перинатологии Российского университета дружбы народов.

Уварова Елена Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий 2-м гинекологическим отделением Института неонатологии и педиатрии Центра.

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе Института акушерства Центра.



С коллегами Всесоюзного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии

Холин Алексей Михайлович – начальник отдела телемедицины Центра.

Екатерина Михайловна как человек высокой культуры была безраздельно предана профессии, своим близким, коллегам и ученикам! Многие акушеры-гинекологи, по существу, могут считать себя ее учениками. И все мы верим в то, что...

*Учителя не умирают!
Их души продолжают жить.
Так свечка плавится и тает,
Но не перестает светить.*

*А если свет вот-вот погаснет
И, кажется, не уберечь,
Учеников зажгутся свечи!
Все – от одной. Десятки свеч!*

*Учителя не умирают,
Их души вечно будут жить!
Их звезды, в темноте мерцают,
За нами тихо наблюдают
И не перестают ЛЮБИТЬ.*

(Ирина Чиникина-Штерн)

**Главный редактор журнала «Гинекология»
д-р мед. наук, профессор В.Н. Прилепская**



OMNIDOCTOR.RU

Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении

А.Т. Уруймагова[✉], В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, А.Е. Донников, А.А. Иванова

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

Аннотация

Микробиота – совокупность микроорганизмов человека, которые существуют с ним в норме и при патологии, участвуют в физиологических и патофизиологических реакциях, метаболизме. Классическим проявлением нарушения микробиоты влагалища является клинический невоспалительный синдром – бактериальный вагиноз (БВ), характеризующийся определенными изменениями состава микробиоты влагалища и чрезмерным размножением микроорганизмов, присутствующих в норме в незначительном количестве. В настоящее время данные литературы подчеркивают, что вопросы этиологии, патогенеза БВ, причины рецидивирования процесса до конца не изучены, неизвестны причины отсутствия отдаленной эффективности терапии БВ. Дальнейшие исследования в данной области должны быть направлены на изучение предикторов и прогностических признаков рецидивирования и персистенции процесса, различий в микробиоте влагалища у пациенток с рецидивирующим и персистирующим БВ.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, терапия бактериального вагиноза, микробиота влагалища, микробиота

Для цитирования: Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Иванова А.А. Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении. Гинекология. 2021; 23 (4): 286–293. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200954

REVIEW

Bacterial vaginosis: modern concepts, approaches to diagnosis and treatment

Ada T. Uruimagova[✉], Vera N. Prilepskaya, Elena A. Mezhevitinova, Andrei E. Donnikov, Angelina A. Ivanova

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Microbiota – a set of human microorganisms that exist with him in normal and pathological conditions, are involved in physiological and pathophysiological reactions, metabolism. The classic manifestation of a violation of the vaginal microbiota is a clinical non-inflammatory syndrome – bacterial vaginosis (BV), characterized by certain changes in the composition of the vaginal microbiota and excessive reproduction of microorganisms, which are normally present in small quantities. To date, literature data emphasize that the issues of the etiology, pathogenesis of BV, the reasons for the recurrence of the process are not fully understood, the reasons for the lack of long-term effectiveness of BV therapy are unknown. Further research in this area should be aimed at studying predictors and prognostic signs of recurrence and persistence of the process, differences in vaginal microbiota in patients with recurrent and persistent BV.

Keywords: bacterial vaginosis, bacterial vaginosis therapy, vaginal microbiota, microbiota

For citation: Uruimagova AT, Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, Donnikov AE, Ivanova AA. Bacterial vaginosis: modern concepts, approaches to diagnosis and treatment. Gynecology. 2021; 23 (4): 286–293. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200954

Микробиота – совокупность микроорганизмов человека, которые существуют с ним в норме и при патологии, участвуют в физиологических и патофизиологических реакциях, метаболизме. Ранее микробиоту было принято называть микрофлорой, однако это некорректно, поскольку «флорой» обозначают совокуп-

ность представителей растительного мира, в то время как «биота» – совокупность живого мира. Осознание истинной роли микробиоты во многих процессах макроорганизма стало революцией, так как изменило представление о патогенезе ряда заболеваний. Большой вклад в понимание внес проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project),

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Уруймагова Ада Тимуровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5650-3377

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деятель науки РФ. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Межевитинова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Донников Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-3504-2406

Иванова Ангелина Александровна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

[✉]Ada T. Uruimagova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ada.uruimagova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5650-3377

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Andrei E. Donnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-3504-2406

Angelina A. Ivanova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

цель которого – охарактеризовать все микроорганизмы, населяющие разные ниши макроорганизма. Первые результаты проекта опубликованы в 2012 г. Выявлено, что за выживание человека в большей степени отвечают микробные гены по сравнению с собственными генами человека [1]. Еще непонятны границы «нормы» и «патологии» для микробиоты, а уже ведется поиск воздействий на нее с целью изменения состояния организма в целом, минимизации факторов риска, лечения определенных заболеваний и т.д.

Классическим проявлением нарушения микробиоты влагалища является клинический невоспалительный синдром – бактериальный вагиноз (БВ), характеризующийся определенными изменениями состава микробиоты влагалища и чрезмерным размножением микроорганизмов, присутствующих в норме в незначительном количестве. Известно, что БВ-дисбиотическое состояние, отличающееся усиленным ростом преимущественно анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis*) во влагалище, в результате чего происходит замещение *Lactobacillus* spp. и повышается рН влагалища [2]. Количество *Lactobacillus* spp. составляет 80–95% от общего количества бактерий микробиоты влагалища здоровой женщины [3]. При БВ отмечаются чрезмерный рост условно-патогенных микроорганизмов и снижение уровня *Lactobacillus* spp. [4].

Эпидемиология

БВ – самое частое заболевание, встречающееся среди женщин с патологическими вагинальными выделениями, его распространенность достигает 87% в структуре данной категории пациенток [5]. Частота встречаемости БВ зависит от изучаемой популяции и колеблется от 20 до 60%. Распространенность БВ составляет 50–55% среди африканских и афроамериканских женщин, 20–30% – среди азиатских и американских женщин, 15–25% – среди женщин европеоидной расы и достигает всего 5–8% в Австралии и Финляндии [6, 7]. Кроме того, афроамериканки более подвержены рецидивирующему течению БВ [8]. Особенности эпидемиологии могут объясняться различиями в микробиоме у женщин разного этнического происхождения ввиду детерминированных генетических свойств [9], различий врожденного и адаптивного иммунитета, а также особенностей питания и сексуального поведения представителей разных рас [10].

Однако следует отметить, что оценка истинной распространенности БВ является в некоторой степени затруднительной. Во-первых, у 50% пациенток БВ характеризуется бессимптомным течением, а рутинный скрининг БВ в большинстве стран не предусмотрен. Во-вторых, в разных странах при постановке диагноза используются разные критерии. Частота БВ среди беременных женщин достигает 40% [5].

Предрасполагающие факторы, ассоциированные с БВ

БВ ассоциирован с многочисленными факторами риска, такими как раса, возраст, особенности менструального цикла, сексуальная активность, применение контрацептивов, использование антибиотиков, влагалищных спринцеваний [11, 12]. Однако данные о связи факторов риска с рецидивированием БВ отсутствуют [12].

До сих пор неизвестно, возможно ли отнести БВ к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) [12]. Неоднозначность этого вопроса объясняется отсутствием известного специфического этиологического патогена при БВ [3]. Данные литературы на этот счет весьма разноречивы. С одной стороны, доказано, что такие факторы, как раннее начало половой жизни, число половых партнеров, частота

вагинальных половых контактов, половые контакты с женщинами, недавняя смена полового партнера, увеличивают риск развития БВ [12, 13]. С другой стороны, при анализе литературы встречаются исследования, опровергающие эту точку зрения [14]. Е. Koumans и соавт. продемонстрировали, что БВ может встречаться и у девушек, не живущих половой жизнью, в 19% случаев [15], а Е. Papanikolaou и соавт. описали яркий клинический случай рецидивирующего БВ у 17-летней девушки, не живущей половой жизнью [16].

Взаимосвязь между БВ и контрацепцией зависит от используемого метода. Результаты многочисленных исследований показывают, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК), прогестины, презервативы снижают риски развития БВ [3, 9]. В случае использования КОК это объясняется повышением уровня эстрогенов, которые вызывают пролиферацию эпителия влагалища, в результате чего происходит накопление гликогена, необходимого для роста лактобактерий и образования молочной кислоты, поддерживающей рН влагалища в пределах нормы [11]. Более того, было выявлено, что указанные процессы наиболее выражены при назначении пациенткам комбинации эстрадиола валерата + диеногеста, так как диеногест не обладает антиэстрогенным эффектом и не препятствует действию эстрадиола, входящего в состав КОК, по сравнению с другими группами КОК [17, 18].

Имеются исследования, свидетельствующие о снижении риска рецидивирующего БВ у лиц, использующих презервативы [12]. Взаимосвязь между развитием БВ и применением внутриматочных спиралей (ВМС) до сих пор неизвестна [19]. Данные ряда исследований показывают, что ВМС увеличивает риск развития БВ [7], в других говорится о снижении риска развития БВ среди женщин, использующих ВМС [19]. Но вместе с тем возникновение маточного кровотечения в течение первых 6 мес использования ВМС повышает риск развития БВ в 2 раза [19]. Надо учитывать и то, что упомянутые исследования не делали различий между видами используемых ВМС (гормональные или медьсодержащие).

Результаты многочисленных исследований отмечают положительную корреляцию между спринцеваниями и развитием БВ, а также рецидивированием процесса [13]. Известно, что частота БВ зависит от расы и этнической принадлежности [7].

Данные современной литературы предполагают, что особенности изменения гормонального фона в зависимости от фазы менструального цикла влияют на развитие БВ [20]. С. Holzman и соавт. пришли к выводу, что БВ чаще всего наблюдается в течение 1-й недели менструального цикла [21].

Количество беременностей увеличивает риск развития БВ [3], что связано, вероятно, с нарушением архитектоники шейки матки. Содержимое цервикального канала имеет щелочную реакцию; при нарушении формы наружного зева, разрывах, деформациях шейки матки содержимое не удерживается в цервикальном канале и поступает во влагалище, тем самым уменьшая кислотность влагалищного содержимого [22].

Использование антибиотиков широкого спектра действия также является предиктором развития БВ [23]. Это продемонстрировано в исследовании J. Baeten и соавт, которые объяснили, что развитие БВ после применения антибиотиков происходит за счет снижения количества *Lactobacilli* spp. [24].

Диагностика

Диагностика БВ производится на основании критериев Амсея или результатов микроскопического исследования

мазка с окраской по Граму [20, 25, 26]. Оба метода применяются для диагностики и оценки клинического излечения БВ. Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, общепринятым методом диагностики БВ в России является использование критериев Амсея.

Сочетание 3 из перечисленных ниже 4 признаков свидетельствует о наличии БВ.

Критерии постановки диагноза БВ:

- 1) наличие гомогенных беловато-серых выделений, равномерно распределяющихся по стенкам влагалища;
- 2) повышение уровня влагалищного pH > 4,5 (рН-метрия – обязательный метод диагностики);
- 3) положительный тест с 10% раствором гидроксида калия (присутствие специфического запаха несвежей, гнилой рыбы) – определение летучих аминов;
- 4) обнаружение в нативных препаратах или мазках по Граму «ключевых клеток» [5].

Окрашивание мазка по Граму применяется в качестве альтернативного диагностического метода и предполагает возможность количественной оценки и классификации бактериальной флоры. Наиболее применяемой для оценки мазка является система Ньюджента, предложенная в 1991 г. Система основана на подсчете бактерий определенной морфологии, соответствующих лактобактериям, гарднереллам, бактероидам на окрашенном влагалищном мазке. Оценка < 4 является нормальной, 4–6 – промежуточной, а оценка > 7 позволяет поставить диагноз БВ. Клинические последствия «промежуточной флоры» остаются неясными, но они также могут быть связаны с осложнениями, описанными при БВ [27].

Реже встречающимися критериями, применяемыми для оценки мазка, окрашенного по Граму, являются критерии Хэя–Айсона [28]. Эти критерии легче и быстрее используются в клинической практике и включают бактерии, не связанные с БВ.

Класс 0: не связан с БВ, только эпителиальные клетки, нет лактобацилл, встречается при недавнем применении антибактериальных препаратов.

Класс 1 (нормальный): преобладают морфотипы лактобацилл.

Класс 2 (промежуточный): смешанная флора с некоторыми присутствующими лактобациллами, но также присутствуют морфотипы гарднереллы или мобилункуса.

Класс 3 (БВ): преимущественно морфотипы гарднереллы и/или мобилункуса, ключевые клетки. Лактобациллы практически или полностью отсутствуют.

Класс 4: не связан с БВ, только грамположительные кокки, нет лактобацилл (флора, встречаемая при аэробном вагините).

Согласно IUSTI/WHO в настоящее время лучшим методом, используемым для диагностики БВ у женщин, является оценка мазка, окрашенного по Граму, с использованием критериев Хэя–Айсона, в то время как методика оценки по счетной системе Ньюджента рекомендована в качестве «золотого стандарта» для научных исследований [28]. Однако надо отметить, что важными критериями Амсея, отсутствующими в критериях Хэя–Айсона и системе Ньюджента, являются показатель pH и оценка клинических проявлений. В ряде случаев первый доклинический признак проявления БВ – именно повышение уровня pH. Также известно, что до 10% здоровых женщин европейской расы, не предъявляющих жалоб, могут обладать влагалищным микробиомом, отличным от принятого нормоценоза влагалища [22]. В 2011 г. это продемонстрировали J. Ravel и соавт., которые исследовали микробиоту влагалища 396 женщин репро-

дуктивного возраста без клинических признаков нарушения микробиоты влагалища, оценивая состав микробиома с помощью молекулярного метода секвенирования ДНК (PHK) и определения рибосомной субъединицы 16SpPHK гена бактерий. Полученные бактериальные сообщества классифицировали на 5 типов: в 4 из них преобладали *L. iners* (34,1%), *L. crispatus* (26,2%), *L. gasseri* (6,2%) и *L. jensenii* (5,3%). В 5-м же типе бактериального сообщества преобладали облигатные анаэробы, способствующие продуцированию молочной кислоты (27%), такие как *A. vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* и другие, в связи с чем у пациенток данной группы сохранялось «здоровое» состояние влагалища без повышения влагалищного pH [29].

Другие методы диагностики БВ

Классические методы диагностики (микробиологический, иммуноферментный анализ) неинформативны для диагностики БВ, так как обычно не дают объективной информации о соотношении микроорганизмов. Кроме того, микробиологическое исследование не представляет возможным получить полную качественную и количественную характеристику микробиоценоза разных ниш организма и тем более не позволяет анализировать особенности популяционных взаимодействий микроорганизмов [22].

Использование количественной полимеразной цепной реакции (тест «Фемофлор 16») дает возможность количественной оценки анаэробной, аэробной флоры, в том числе и по отношению к общей бактериальной массе [30]. Метод секвенирования нового поколения позволяет выделить тотальную ДНК из любых образцов, после чего идентифицировать все микроорганизмы из образца, даже те, которые в чистой культуре получить невозможно [22]. Также в IUSTI упоминается метод определения уровня сиалидазы при БВ, имеющий чувствительность 91,7%.

Лечение

В настоящее время в соответствии с методическими рекомендациями центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) лечение показано только женщинам с симптомным течением БВ [2]. По всей видимости, это является оправданным, поскольку существуют здоровые женщины с типом бактериального сообщества, который характеризуется преобладанием анаэробов, что обусловлено генетическими особенностями макроорганизма [31].

Согласно рекомендациям европейского руководства IUSTI и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2018 г., лечение БВ показано женщинам:

- При наличии симптомов.
- Вне зависимости от наличия симптомов:
 - пациенткам, планирующим хирургические операции на влагалище, шейке матки и придатках;
 - беременным с преждевременными родами или поздним выкидышем в анамнезе.

Рекомендуемыми препаратами для лечения БВ признаны метронидазол и клиндамицин [4]. Применяются указанные антибиотики перорально либо интравагинально [32].

Рекомендуемыми схемами лечения БВ признаны:

- Метронидазол 400–500 мг внутрь 2 раза в день в течение 5–7 дней.
- Интравагинальный гель метронидазола (0,75%) 1 раз в день в течение 5 дней или
- Интравагинальный крем клиндамицина (2%) 1 раз в день в течение 7 дней.

Альтернативные схемы лечения БВ:

- Метронидазол 2 г перорально в однократной дозе, или

- Тинидазол 2 г перорально в однократной дозе, или
- Тинидазол 1 г перорально в течение 5 дней, или
- Клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней, или
- Деквалиния хлорид 10 мг – вагинальная таблетка 1 раз в день в течение 6 дней [28].

Длительное лечение метронидазолом в течение 5–7 дней имеет лучшую эффективность по сравнению с однократной терапией метронидазолом [28]. Однако при сравнении эффективности лечения между двумя группами пациенток, получавшими терапию метронидазолом перорально в течение 7 и 14 дней, не было выявлено никакой разницы [33].

Систематический обзор исследований показал, что эффективность клиндамицина и метронидазола сопоставима как через неделю, так и через месяц после окончания терапии и составляет примерно 60–90% случаев выздоровления. Однако согласно рекомендациям европейского руководства IUSTI и ВОЗ от 2018 г. частота побочных эффектов, полученных в результате использования метронидазола, выше по сравнению с использованием клиндамицина [28].

Показано, что присутствие аэробной флоры при БВ приводит к снижению эффективности метронидазола до 55%, что требует дополнительных воздействий на эти микроорганизмы [34]. При смешанном или аэробном дисбиозе большей эффективностью обладает клиндамицин, в то время как при анаэробном дисбиозе – метронидазол [28].

Имеются данные о том, что при применении комбинированных средств удается достигнуть лучшего эффекта при ассоциациях анаэробов, кокковой флоры и грибов. В таких клинических случаях рациональным решением может стать крем для интравагинального использования с клиндамицином и буютоконазолом (Клиндацин® Б пролонг) [35]. Клиндамицин фосфат – антибактериальный препарат с широким спектром действия из группы линкозамидов. Механизм его действия состоит в нарушении внутриклеточного синтеза белка в микробной клетке на уровне 50S-субъединицы рибосомы. На ряд грамположительных кокков оказывает бактерицидное действие. Препарат активен в отношении *Staphylococcus* spp. (в том числе *S. epidermidis*, продуцирующих и не продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus* spp. (кроме *Enterococcus faecalis*), *S. pneumoniae*, *Mycoplasma* spp., анаэробных и микроаэрофильных грамположительных кокков (включая *Peptococcus* spp. и *Peptostreptococcus* spp.), *Bacteroides* spp. Буютоконазол – производное имидазола, обладает фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida* и некоторых грамположительных бактерий. Механизм действия связан с инактивацией фермента C14α-деметилазы, благодаря чему клетки дрожжеподобных грибов лишаются строительного материала, обеспечивающего прочность клеточной стенки. В результате хрупкая мембрана не выдерживает осмотического давления, и клетка разрывается. Хорошие результаты продемонстрировал Клиндацин® Б пролонг при лечении БВ и смешанного дисбиоза; существуют данные о высокой эффективности терапии БВ в сочетании с вульвовагинальным кандидозом препаратом Клиндацин® Б пролонг, а также значительном уменьшении риска рецидивов данной патологии [35]. За счет гидрофильной кремовой основы при интравагинальном применении крем не плавится, благодаря чему активные вещества находятся на слизистой оболочке влагалища на протяжении 1–3 дней. Это объясняет высокую биоадгезивность лекарственной формы и пролонгированный характер действия. Удобный режим использования (1 раз в течение 3 дней), отсутствие нежелательных явлений, простой способ введения препарата способствуют повышению приверженности пациенток лечению [36].

Таким образом, согласно рекомендациям европейского руководства IUSTI и ВОЗ от 2018 г. терапией БВ 1-й линии является метронидазол в пероральной форме в течение 5–7 дней или клиндамицин в вагинальной форме в течение 5–7 дней (уровень достоверности 1А) [28]. Однако при применении клиндамицина и метронидазола в виде вагинальных кремов возможно уменьшение эффективности презервативов, поскольку в состав кремов входят минеральные масла, воздействующие на латекс [28].

В последнее время многими мировыми экспертами признается «русский» метод двухэтапной терапии с применением пробиотиков [5]. Некоторые зарубежные авторы считают, что внутренний прием *L. acidophilus* или *L. rhamnosus* в комбинации с *L. reuteri* является эффективным методом профилактики рецидивов БВ [37]. *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 чаще всего встречаются у здоровых женщин в кишечнике и мочеполовых путях и наиболее полезны для восстановления биоценоза, обладают способностью уничтожать аэробную флору (*Escherichia coli*) и, наряду с метронидазолом, нарушать биопленку [38, 39].

Проблема рецидивирования процесса

В настоящее время перед учеными и врачами стоит проблема недостаточной эффективности терапии БВ, поскольку положительный результат лечения рекомендуемыми средствами (метронидазол, клиндамицин) составляет 80–90% [32], но процент рецидивирования БВ остается высоким [4, 40]. Bradshaw и соавт. сообщили, что процент рецидивирования БВ может достигать 58–60% через 1 год после лечения. Cook и соавт. продемонстрировали, что после завершения лечения метронидазолом 30–40% пациенток отмечают рецидивирование процесса в течение 3 мес [32]. J. Wilson сообщил, что процент рецидивирования БВ составляет 15–30% сразу после лечения [41]. По результатам исследования Hilter и Holmes частота рецидивирования БВ достигла 80% в течение 9 мес [32]. Таким образом, необходимо исследовать альтернативные подходы к лечению БВ для снижения частоты рецидивирования процесса. Рецидивирующий БВ не имеет общепринятого определения и критериев постановки диагноза [25]. Считается, что наличие повторяющихся случаев БВ после проведенного лечения позволяет говорить о рецидивирующем БВ. T. Klatt и соавт. дали определение рецидивирующему БВ как процессу с «хотя бы 3 случаями повторяющегося БВ в течение 2 лет» [8]. Cook и соавт. считают, что рецидивирующий БВ – процесс с 3 и более случаями БВ за год [32]. По мнению A. Marshall, рецидивирующий БВ – «повторение процесса один или несколько раз после завершения лечения» [25]. Стандартизация определения рецидивирующего БВ требуется для диагностики и лечения с оценкой эффективности. Единственным признанным методом лечения рецидивирующего БВ в настоящее время является местное применение метронидазола на ночь по схеме дважды в неделю в течение 6 мес [25]. При этом, согласно A. Marshall и соавт., лечение половых партнеров не рекомендуется [25].

Данные исследований позволяют предположить существование двух механизмов рецидивирования процесса: реинфекция и персистенция [32].

Механизм «реинфекции» подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими более низкую частоту рецидивов среди женщин, воздерживающихся от половых контактов либо предохраняющихся презервативами, по сравнению с женщинами, ведущими активную половую жизнь без предохранения [42]. Некоторые авторы придерживаются мнения, что лечение обоих партнеров

оказывает быстрое и устойчивое влияние на состав микробиоты влагалища с уменьшением численности бактерий и их разнообразия [43].

Однако в 2012 г. S. Mehta представил метаанализ, основанный на данных 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ), продемонстрировавших отсутствие эффекта от лечения половых партнеров женщин, страдающих рецидивирующим БВ. Но автор сделал вывод, что РКИ изначально содержали недостатки дизайна: критерии включения и исключения не соблюдались, расчет объема выборки не был должным образом выполнен, методы «ослепления» не соблюдались, приверженность терапии мужчин и женщин не упоминалась [44]. Авторы Wilson, Feithers предположили, что отсутствие доказательств эффективности терапии половых партнеров в предупреждении рецидивирования БВ свидетельствует о том, что «реинфекция» не является механизмом рецидивирования БВ [32].

Аналогичные результаты приведены в систематическом обзоре, основанном на 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [20].

Кокрановский систематический обзор 7 РКИ показал, что лечение антибиотиками сексуальных партнеров по сравнению с применением плацебо не увеличивает частоту клинического улучшения у женщин с БВ и не снижает частоту рецидивов [45]. Теория «персистенции» БВ как механизма рецидивирования процесса имеет больше шансов на существование. Персистенция встречается при неспособности *Lactobacillus* spp. восстановить свое доминирование в микробиоте влагалища или при неэффективном лечении [32].

Есть мнение о том, что *G. vaginalis* может встречаться у 100% пациенток с рецидивирующим БВ [46, 47]. Напротив, К.И. Плаховой и соавт. было показано, что у пациенток с рецидивирующим БВ *A. vaginae* обнаруживали в 100% случаев [48]. Похожие результаты были получены в исследовании Л.В. Боровковой и соавт., показавших, что *A. vaginae* чаще обнаруживается при рецидивирующем течении БВ: при первом эпизоде заболевания *A. vaginae* выявлен как самостоятельный патоген у 41 (2,4%) пациентки, *A. vaginae* в ассоциации с *G. vaginalis* – у 8 (1,2%); тогда как при рецидивирующем течении БВ *A. vaginae* был обнаружен у 114 (70,3%) пациенток, ассоциация *A. vaginae* и *G. vaginalis* – у 7 (4,3%). При лечении рецидивирующего БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, клиндамицин оказался эффективнее метронидазола [49].

Определенная роль в рецидивировании БВ отводится формированию биопленок. Бактерии в биопленках сохраняют жизнеспособность при концентрациях перекиси водорода и молочной кислоты, в 4–8 раз превышающих необходимые для подавления отдельных бактерий [50]. При повторном применении одних и тех же препаратов наблюдаются механизмы кворумной сигнализации и обмена генетической информацией в пределах биопленки, в результате чего формируется резистентность бактерий к ним [51].

БВ и осложнения

БВ увеличивает риск развития многих ИППП, таких как ВИЧ, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamidia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, вирус простого герпеса 2-го типа [52, 53]. Было показано, что *Lactobacillus* spp. продуцируют перекись водорода, которая ингибирует рост *N. gonorrhoeae* [54]. Несмотря на то что результаты исследований подтверждают, что БВ значительно увеличивает риск заражения ИППП, также выявлено, что и БВ, в свою очередь, может быть следствием ИППП [54]. J. Schwebke и соавт. определили, что лечение БВ приводит к значительному снижению

случаев инфицирования *C. trachomatis* [33]. Кроме того, у женщин, страдающих БВ, вероятность заражения вирусом простого герпеса 2-го типа и ВПЧ выше в 2 раза [52, 55]. R. Brotman и соавт. продемонстрировали, что у женщин с преобладанием *L. gasseri* в микробиоте влагалища чаще происходит элиминация ВПЧ [55]. R. Brotman и соавт. пришли к выводу, что у женщин, страдающих БВ, либо у тех, у кого преобладают *L. iners* в микробиоте влагалища, имеется наибольшая частота инфицирования ВПЧ [55]. БВ ассоциирован с такими заболеваниями в гинекологической практике, как вагинит, цервицит, неопластические процессы шейки матки, воспалительные заболевания органов малого таза, бесплодие, инфекционные осложнения после операций и малоинвазивных вмешательств, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения [56, 57]; с акушерскими осложнениями (невынашивание беременности, хориоамнионит, преэклампсия, плацентарная недостаточность, послеродовый эндометрит, субинволюция матки) [58, 59], неблагоприятными неонатальными исходами (респираторный дистресс-синдром, неонатальная инфекция, внутрижелудочковые кровоизлияния и др.) [60].

Заключение

В настоящее время данные литературы подчеркивают, что вопросы этиологии, патогенеза БВ, причины рецидивирования процесса до конца не изучены, неизвестны причины отсутствия отдаленной эффективности терапии БВ. Дальнейшие исследования в этой области должны быть направлены на изучение предикторов и прогностических признаков рецидивирования и персистенции процесса, различий в микробиоте влагалища у пациенток с рецидивирующим и персистирующим БВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. DOI:10.1038/nature11234
2. Centers for Disease Control and Prevention. STD Treatment Guidelines, 2015.
3. Bautista CT, Wurapa E, Saterén WB, et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections. *Mil Med Res*. 2016;3:4.
4. Bradshaw CS, Sobel JD. Current Treatment of Bacterial Vaginosis-Limitations and Need for Innovation. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl. 1):S14-20.
5. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Гомберг М.А., и др. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М., 2019 [Prilepskaia VN, Kira EF, Gomberg MA, et al. Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. Moscow, 2019 (in Russian)].
6. Villaseca R, Ovalle A, Amaya F, et al. Vaginal infections in a Family Health Clinic in the Metropolitan Region, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2015;32(1):30-6.
7. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505-23.
8. Klatt TE, Cole DC, Eastwood DC, Barnabei VM. Factors associated with recurrent bacterial vaginosis. *J Reprod Med*. 2010;55(1-2):55-61.
9. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective. *J Clin Invest*. 2011;121(12):4610-7.
10. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis*. 2016;214(1):1-5. DOI:10.1093/infdis/jiw121

11. Ranjit E, Raghubanshi BR, Maskey S, Parajuli P. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *Int J Microbiol.* 2018;2018:8349601.
12. Guedou FA, Van Damme L, Deese J, et al. Behavioural and medical predictors of bacterial vaginosis recurrence among female sex workers: longitudinal analysis from a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2013;13:208.
13. Muzny CA, Sunesara IR, Austin EL, et al. Bacterial vaginosis among African American women who have sex with women. *Sex Transm Dis.* 2013;40(9):751.
14. Fethers KA, Fairley CK, Morton A, et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2009;200(11):1662-70.
15. Koumans EH, Sternberg M, Bruce C, et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. *Sex Transm Dis.* 2007;34(11):864-9.
16. Papanikolaou EG, Tsanadis G, Dalkalitsis N, Lolis D. Recurrent bacterial vaginosis in a virgin adolescent: a new method of treatment. *Infection.* 2002;30(6):403-4.
17. Дикке Г.Б. Значение оральной контрацепции в профилактике рецидивов бактериального вагиноза и снижении риска воспалительных заболеваний органов малого таза. *Проблемы репродукции.* 2017;23(4):32-6 [Dikke GB. Znachenie oral'noi kontratsepsii v profilaktike retsidivov bakterial'nogo vagozozha i snizhenii riska vospalitel'nykh zabozevanii organov malogo taza. *Problemy reproduksii.* 2017;23(4):32-6 (in Russian)].
18. De Seta F, Restaino S, Banco R, et al. Effects of estroprogestins containing natural estrogen on vaginal flora. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(11):830-5.
19. Madden T, Grentzer JM, Secura GM, et al. Risk of bacterial vaginosis in users of the intrauterine device: a longitudinal study. *Sex Transm Dis.* 2012;39(3):217-22.
20. Hay P. Bacterial vaginosis. *Medicine.* 2014;42(7):359-63.
21. Holzman C, Leventhal JM, Qiu H, et al; Group BVS. Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. *Am J Public Health.* 2001;91(10):1664-70.
22. Манухин И.Б., Фириченко С.В., Смирнова С.О., и др. Микробиота влагалища: диагностика, влияние на здоровье женщины и коррекция нарушений. М., 2015 [Manukhin IB. Vaginal microbiota: diagnosis, impact on women's health and correction of disorders. Moscow, 2015 (in Russian)].
23. Dahal P, Jhendi S, Pun CM, Maharjan L. Assessment of Risk Factors and Medication Use for Infectious Vaginitis Among Females of Reproductive Age Visiting Maternity Hospital of Pokhara, Nepal. *The Open Public Health Journal.* 2017;10(1):140-7.
24. Baeten JM, Hassan WM, Chohan V, et al. Prospective study of correlates of vaginal *Lactobacillus* colonization among high-risk HIV-1 seronegative women. *Sex Transm Infect.* 2009;85(5):348-53.
25. Marshall AO. Managing Recurrent Bacterial Vaginosis: Insights for Busy Providers. *Sex Med Rev.* 2015;3(2):88-92.
26. Martin DH, Marrazzo JM. The Vaginal Microbiome: Current Understanding and Future Directions. *J Infect Dis.* 2016;214(Suppl. 1):S36-41.
27. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol.* 1991;29:297-301.
28. Sherrard J, Wilson J, Donders G, et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258-72.
29. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl. 1):4680-7. DOI:10.1073/pnas.1002611107
30. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., и др. Биопленки влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? *Акушерство и гинекология.* 2011;1:57-65 [Voroshilina ES, Tumbinskaia LV, Donnikov AE, et al. Biotsenoz vlagalishcha s tochki zreniia kolichestvennoi PTsR: chto est' norma? *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011;1:57-65 (in Russian)].
31. Reid G. Has knowledge of the vaginal microbiome altered approaches to health and disease? *F1000Res.* 2018;7:460. DOI:10.12688/f1000research.13706.1
32. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial Vaginosis – A Brief Synopsis of the Literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;245:143-8.
33. Schwebke JR, Desmond RA. A randomized trial of the duration of therapy with metronidazole plus or minus azithromycin for treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):213-9.
34. Verwijs MC, Agaba SK, Darby AC, van de Wijgert JHHM. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;S0002-9378(19):31007-5. DOI:10.1016/j.ajog.2019.08.008
35. Левочкина Л.Н., Варда С.В. Комплексная терапия бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология.* 2018;2 [Levochkina LN, Varda SV. Kompleksnaia terapiia bakterial'nogo vagozozha. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;2 (in Russian)].
36. Сергиенко Г.С., Тазина Т.В., Жучков М.В. Возможности вагинального крема, содержащего клиндамицин и буптоконазол, в уменьшении риска рецидива урогенитального кандидоза у коморбидных пациенток с бактериальным вагинозом. *Гинекология.* 2018;20(1):68-70 [Sergiyenko GS, Tazina TV, Zhuchkov MV. The possibilities of clindamycin and butoconazole containing vaginal cream in reducing the risk of recurrence of urogenital candidiasis in comorbid patients with bacterial vaginosis. *Gynecology.* 2018;20(1):68-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_20.1.68-70
37. Homayouni A, Bastani P, Ziyadi S, et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. *J Low Genit Tract Dis.* 2014;18(1):79-86. DOI:10.1097/LGT.0b013e31829156ec
38. Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;4:307-13 [Dikke GB. Bakterial'nyi vagozozh: novye aspekty etiopatogeneza i vybora terapevticheskikh strategii. *RMZh. Mat' i ditia.* 2019;4:307-13 (in Russian)].
39. Reid G. The development of probiotics for women's health. *Canad J Microbiol.* 2017;63(4):269-77. DOI:10.1139/cjm-2016-0733
40. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis – striving for long-term cure. *BMC Infect Dis.* 2015;15:292.
41. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect.* 2004;80(1):8-11.
42. Hutchinson KB, Kip KE, Ness RB. Condom use and its association with bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated vaginal microflora. *Epidemiology.* 2007;18(6):702-8.
43. Plummer EL, Vodstrcil LA, Danielewski JA, et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples – a pilot study. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190199. DOI:10.1371/journal.pone.0190199
44. Mehta SD. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacterial vaginosis outcomes in women. *Sex Transm Infect.* 2012;39(10):822-30.
45. Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM, et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD011701. DOI:10.1002/14651858.CD011701.pub2
46. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M, et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(9):e73055. DOI:10.1371/journal.pone.0073055
47. Bradshaw CS, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy. *J Infect Dis.* 2006;194(6):828-36. DOI:10.1086/506621
48. Плахова К.И., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н., и др. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального ва-

- гиноза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2007;5:9-13 [Plakhova KI, Atroshkina ME, Il'ina EN, et al. Rol' Atopobium vaginae pri retsidivirovaniy bakterial'nogo vaginoza. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2007;5:9-13 (in Russian)].
49. Боровкова Л.В., Пономарева И.В., Косарева А.А., Колобова С.О. Роль A. vaginae в генезе рецидивирующего бактериального вагиноза. *Медицинский альманах*. 2016;5:83-5 [Borovkova LV, Ponomareva IV, Kosareva AA, Kolobova SO. Rol' A. vaginae v geneze retsidiviruiushchego bakterial'nogo vaginoza. *Meditsinskii al'manakh*. 2016;5:83-5 (in Russian)].
50. Lewis FM, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstet Gynecol*. 2017;129(4):643-54. DOI:10.1097/AOG.0000000000001932
51. Cox C, Watt AP, McKenna JP, Coyle PV. Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):481-7.
52. Bautista CT, Wurapa EK, Sanchez JL. Brief report: Associations between antecedent bacterial vaginosis and incident chlamydia and gonorrhea diagnoses, U.S. Army females, 2006–2012. *MSMR*. 2016;23(2):32-4.
53. Bautista CT, Wurapa EK, Sateren WB, et al. Association of Bacterial Vaginosis With Chlamydia and Gonorrhea Among Women in the U.S. Army. *Am J Prev Med*. 2017;52(5):632-9.
54. Gallo MF, Macaluso M, Warner L, et al. Bacterial vaginosis, gonorrhea, and chlamydial infection among women attending a sexually transmitted disease clinic: a longitudinal analysis of possible causal links. *Ann Epidemiol*. 2012;22(3):213-20.
55. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis*. 2014;210(11):1723-33.
56. Soper DE. Bacterial vaginosis and surgical site infections. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):219-23. DOI:10.1016/j.ajog.2019.09.002
57. Haahr T, Jensen JS, Thomsen L, et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. *Hum Reprod*. 2016;31(4):795-803. DOI:10.1093/humrep/dew026
58. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018;16(1):9.
59. Dingens AS, Fairfortune TS, Reed S, Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):278.
60. Менухова Ю.Н. Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013;4:79-87 [Menukhova YuN. Bakterial'nyi vaginoz: etiopatogenez, kliniko-laboratornye osobennosti. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013;4:79-87 (in Russian)].
61. Petrina MAB, Cosentino LA, Rabe LK, Hillier SL. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV) – associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017;47:115-9. DOI:10.1016/j.anaerobe.2017.05.005
62. Thellin O, Zorzi W, Zorzi D, et al. Lysozyme as a cotreatment during antibiotics use against vaginal infections: An in vitro study on Gardnerella vaginalis biofilm models. *Int Microbiol*. 2016;19(2):101-7. DOI:10.2436/20.1501.01.268
63. McMillan A, Dell M, Zellar MP, et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;86:58-64. DOI:10.1016/j.colsurfb.2011.03.016
64. Mendling W, Palmeira-de-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of Atopobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(1):1-6. DOI:10.1007/s00404-019-05142-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Состояние проблемы ранней диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников у пациенток в постменопаузе (обзор литературы)

Н.М. Подзолкова^{✉1}, Р.Э. Кузнецов^{1,2}, О.Л. Глазкова¹, Л.Г. Созаева¹, Л.Б. Тумгоева^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

По мере увеличения ожидаемой продолжительности жизни пожилые люди требуют строгой индивидуализации ведения и лечения с учетом всех возрастных и патофизиологических особенностей конкретного больного, более внимательного подхода к особенностям клинических проявлений заболеваний и наличию коморбидной патологии. Дискуссионным вопросом являются своевременная диагностика и комплексное лечение пациенток постменопаузального периода с доброкачественными опухолями яичников, так как ни один из существующих диагностических методов исследования на практике не обеспечивает чувствительность и специфичность, равные или хотя бы приближающиеся к 100%. Прогрессирующее старение населения ставит перед медицинским обществом вопрос: есть ли необходимость оперировать пациенток менопаузального периода с доброкачественными опухолями яичников малых размеров (до 5 см), учитывая низкий процент малигнизации данных образований и высокий риск ухудшения качества жизни после оперативных вмешательств?

Ключевые слова: постменопауза, онкомаркеры, опухоли яичников, кисты яичников

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Кузнецов Р.Э., Глазкова О.Л., Созаева Л.Г., Тумгоева Л.Б. Состояние проблемы ранней диагностики и лечения доброкачественных опухолей яичников у пациенток в постменопаузе (обзор литературы). Гинекология. 2021; 23 (4): 294–299. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200943

REVIEW

State of the problem of early diagnosis and treatment of benign ovarian tumors in postmenopausal patients (literature review)

Nataliia M. Podzolkova^{✉1}, Roman E. Kuznetsov^{1,2}, Olga L. Glazkova¹, Larisa G. Sozaeva¹, Luiza B. Tumgoeva^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

As life expectancy increases, older people require strict individualization of management and treatment, taking into account all age and pathophysiological characteristics of a particular patient, a more attentive approach to the features of clinical manifestations of diseases, the presence of comorbid pathology. Timely diagnosis and comprehensive treatment of postmenopausal patients with benign ovarian tumors is a debatable issue, since none of the existing diagnostic methods of research in practice provides sensitivity and specificity equal to or at least approaching 100% of the indicator. The progressive aging of the population raises the question of whether it is necessary to operate on menopausal patients with benign ovarian tumors of small size (up to 5 cm), given the low percentage of malignancy of these formations and the high risk of deterioration in the patients' quality of life after surgical interventions.

Key words: postmenopause, tumor marker, ovarian tumors, ovarian lesions

For citation: Podzolkova NM, Kuznetsov RE, Glazkova OL, Sozaeva LG, Tumgoeva LB. State of the problem of early diagnosis and treatment of benign ovarian tumors in postmenopausal patients (literature review). Gynecology. 2021; 23 (4): 294–299. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200943

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО (научный руководитель), зав. гинекологическим отд-нием №22 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: r.e.kuznetsov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8465-2879

Глазкова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: glazkova-ol-le@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9324-2866

Созаева Лариса Габитовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sozaewa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1793-5684

Тумгоева Луиза Багаудиновна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач акушер-гинеколог гинекологического отд-ния №23 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: tumgoe06@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6173-5954

[✉]Nataliia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: podzolkova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8991-1369

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: r.e.kuznetsov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8465-2879

Olga L. Glazkova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: glazkova-ol-le@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9324-2866

Larisa G. Sozaeva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sozaewa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1793-5684

Luiza B. Tumgoeva – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: tumgoe06@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6173-5954

Сегодня люди в возрасте 65 лет и старше составляют самую быстро увеличивающуюся группу населения Земли. В 2018 г. впервые число пожилых людей в мире превысило число детей в возрасте до 5 лет, а к 2050 г. прогнозируется, что их должно стать больше, чем подростков и молодежи вместе взятых [1]. По данным Росстата, средняя продолжительность жизни в 2018 г. в России составила 72 года, а численность населения старше 55 лет – 30,1 млн человек, увеличившись в 2019 г. до 42,8 млн человек. Средняя продолжительность жизни женщин сегодня составляет 82 года. Женщин старше 50 лет стало в 3 раза больше, чем в конце прошлого века. По данным Росстата, в 2019 г. число женщин в периоде постменопаузы составило 42,8 млн [2].

Увеличивающаяся продолжительность жизни обязывает сосредоточить внимание на качестве жизни людей преклонного возраста и требует решения широкого спектра вопросов, в том числе касающихся и оказания медицинской помощи. Как известно, заболеваемость людей в возрасте от 60 до 74 лет в 2 раза больше, чем в молодом возрасте. Хронические заболевания имеются почти у 85% лиц старше 60 лет. Лидирующее место занимают болезни сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, органов дыхания и пищеварения, хронические заболевания суставов, органов зрения и слуха, эндокринные болезни, в первую очередь сахарный диабет. К преклонному возрасту у многих пациентов уже накоплен «багаж» операций на органах брюшной полости и таза, что увеличивает риск возможной операции. Но даже в отсутствие сопутствующих заболеваний пожилая пациентка отличается от молодой. Пожилые люди – даже здоровые – имеют ограниченные функциональные резервы практически всех систем органов, что и становится очевидным в стрессовой ситуации хирургического вмешательства. Это состояние называют старческой астенией, или старческой хрупкостью [3–5]. С возрастом уменьшается сократительная способность миокарда, уменьшается скорость развития компенсаторных реакций при изменениях артериального давления, снижается толерантность к нагрузкам, отсутствует увеличение сердечного выброса за счет сократимости миокарда, хуже переносимость стресса и гиповолемии, уменьшается эластичность грудной клетки, ухудшается функция почек, легче развиваются электролитные нарушения, функциональная надпочечниковая недостаточность и пр. Пожилые формируют особую группу риска развития послеоперационной когнитивной дисфункции [6]. По данным С. Valentine и соавт., риск послеоперационных осложнений при абдоминальных вмешательствах напрямую связан с возрастом у пациенток старшей возрастной группы [7]. Сам факт преклонного возраста увеличивает риск операции и анестезии [6], что делает вопрос о корректном определении показаний к оперативному лечению особенно важным.

В гинекологической практике опухоли яичников (ОЯ) являются одним из основных показаний для оперативного лечения, составляя около 25% всех новообразований женских половых органов [8]. Необходимость в хирургическом лечении истинных новообразований яичников продиктована, во-первых, возможностью малигнизации, во-вторых – вероятными осложнениями, такими, как, например, перекрут ножки образования или нагноение. Также некоторое количество объемных образований яичников являются гормонопродуцирующими либо метастатическими. Метастатическое поражение яичников чаще имеет место при раке желудка и кишки, частота которых также существенно увеличивается в старшей возрастной группе [9]. В структуре гинекологической заболеваемости после менопаузы доброкачественные ОЯ составляют, по данным разных авторов,

от 2,5 до 18% [10]. Такие существенные отличия в оценке частоты связаны со многими факторами, в особенности с более редким обращением пожилых к гинекологу.

При обнаружении пальпируемого новообразования яичника даже у женщины весьма преклонных лет показания для операции несомненны, а отказ от такой тактики должен иметь чрезвычайно веские причины. Но и тогда крайне важно понимать, имеет ли место доброкачественное или злокачественное новообразование, поскольку в последнем случае риск операции более обоснован. После внедрения в повседневную рутинную практику ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза сформировалась совершенно особая группа пациенток – это женщины в возрасте старше 60 лет с обнаруженными во время УЗИ органов малого таза кистозными включениями в яичники размерами менее 2–2,5 см при отсутствии эхографических данных о возможном озлокачествлении. Поскольку это с высокой долей вероятности истинные новообразования, методом выбора является хирургическое лечение. Если общее состояние здоровья больной создает существенный риск для операции и анестезии, планировать операцию в таких случаях, по-видимому, следует лишь при серьезном подозрении на злокачественный характер процесса [11]. Разработка диагностической и лечебной тактики в данной группе несомненно актуальна.

Трудности дифференциальной диагностики ОЯ в первую очередь связаны со скудной клинической симптоматикой на начальных стадиях заболевания, а также с отсутствием специфических симптомов болезни [12, 13], в том числе определяемых при гинекологическом осмотре [14, 15]. Приходится констатировать, что в настоящее время нет «золотого стандарта» ранней диагностики, позволяющего надежно дифференцировать пограничные и злокачественные новообразования от доброкачественных на дооперационном этапе [16, 17]. В частности, сочетание УЗИ органов малого таза в В-режиме и определение содержания СА-125 крови признаны малоэффективным скринингом ранних стадий рака яичников (РЯ) [18].

До 1981 г. для диагностики РЯ использовали определение концентрации раково-эмбрионального антигена, который впервые описан в 1965 г. как сывороточный биомаркер при муцинозном раке толстой кишки, а в 1976 г. и как маркер РЯ [19, 20]. В 1981 г. выделен углеводный антиген СА-125, специфичный для РЯ (уровень убедительности рекомендаций – С) [21]. Установлено, что обнаружение только сывороточного СА-125 имеет достаточную степень точности при дифференциации злокачественных и доброкачественных образований яичников [22]. Однако специфичность теста СА-125 при доброкачественных ОЯ не превышает 73,2%, при злокачественном процессе достигая 99,3% (уровень убедительности рекомендаций – В) [23, 24]. СА-125 сегодня является наиболее распространенным сывороточным маркером эпителиальных ОЯ. Этот маркер многими исследователями рассматривается как применимый для предоперационной дифференциальной диагностики доброкачественных новообразований и рака, оценки эффективности лечения и наблюдения за пациентками с РЯ после проведенного лечения [22]. Но такой точки зрения придерживаются не все. Так, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США никогда не одобряло СА-125 для предоперационной диагностики рака в Соединенных Штатах, но лишь в качестве контроля прогрессирования после лечения.

Поскольку СА-125 является маркером главным образом эпителиальных овариальных новообразований, а также повышается при таких заболеваниях, как, например,

эндометриоз, применение нескольких маркеров, очевидно, увеличивает возможность выявления опухоли [24]. J. Vian и соавт. исследовали прогностическую ценность нескольких опухолевых маркеров, в том числе раковых антигенов 72-4, 15-3 и СА-125; чувствительность выявления РЯ с использованием этих трех опухолевых маркеров в комбинации была выше, чем при использовании каждого маркера в отдельности [25]. Некоторые исследования показали, что совместное определение содержания в крови фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и СА-125 более специфично для выявления ранней стадии злокачественных ОЯ [26]. И все же определение содержания в крови СА-125, при всей ценности данного теста, неспецифично, так как концентрация может возрастать при раке легких, поджелудочной железы, молочной железы, печени, злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин, эндометриозе, панкреатите и некоторых других болезнях.

В настоящее время в практику вошло измерение концентрации в крови онкомаркера HE-4 (Human epididymis protein 4), который образуется не только в тканях органов женской половой системы, но и в эпителии верхних дыхательных путей, поджелудочной железе [27–29]. Экспрессия гена HE-4 значительно повышается в атипичных и злокачественных клетках образований яичников, что позволяет обнаружить данный онкомаркер в значительном количестве в крови. В многочисленных работах подчеркивается, что статистически значимое повышение HE-4 может определяться у пациенток на начальных стадиях РЯ, т.е. раньше, чем СА-125 [30, 31]. Согласно результатам исследования, проведенного J. Lin и соавт., чувствительность HE-4 в диагностике злокачественных ОЯ составила 74%, специфичность – 87%, а в отношении пограничных опухолей – 80 и 75% соответственно [32]. Более того, практически в 50% случаев злокачественных новообразований РЯ с показателями СА-125 в пределах физиологических значений некоторые исследователи выявляли существенное увеличение содержания HE-4 [27, 33]. Этот маркер определяется при рецидиве эпителиального рака за 2–3 мес до повышения СА-125 в сыворотке крови. И все же, по мнению экспертов Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, как и СА-125, HE-4 не является надежным для предоперационной диагностики.

Одновременное использование нескольких биомаркеров представляется перспективным [24, 34]. Так, комбинация СА-125 и HE-4 в выявлении РЯ имеет чувствительность 79,7% и специфичность 98% [35]. Панель Ova1 стала одной из первых, она включает II поколение теста СА-125-II, трансферрин, β_2 -микроглобулин, апополипротеин А-1 и транстиреин. Ее чувствительность составляет 94%, специфичность – 54%. Двухбелковый тест СА-125 + HE-4 ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) имеет чувствительность 89%, а специфичность 83% [24, 27].

C. Wu и соавт. предположили, что сывороточный СА-125 в сочетании с карциноэмбриональным антигеном, α -фетопротеином, углеводным антигеном 19-9 и хорионическим гонадотропином человека (β -ХГЧ) может улучшить раннюю диагностику РЯ [36], поскольку такой спектр маркеров охватывает не только серьезные новообразования. При этом следует иметь в виду, что каждый из названных маркеров лишен специфичности, т.е. может продуцироваться при злокачественных опухолях вне яичников, доброкачественных опухолях, эндометриозе, воспалительных заболеваниях.

Первые шаги к созданию эффективного алгоритма дифференциальной диагностики образований яичников пред-

приняты еще в 1990 г. I. Jacobs и соавт. С целью определения достоверных факторов риска ими разработана шкала RMI – Relative Malignancy Index (с учетом менопаузального статуса, уровня маркера СА-125 и возраста) и установлено, что ее чувствительность составляет не более 85%, а специфичность – 97% (уровень убедительности рекомендаций – В) [37, 38].

В 2010 г. R. Moore и соавт. представили новую прогностическую модель определения факторов риска малигнизации образований яичников – шкалу ROMA, включающую в себя определение онкомаркеров СА-125 и HE-4 [39]. Преимущество шкалы ROMA заключается в более высокой чувствительности – до 85,3% у больных РЯ начальных стадий по сравнению с 64,7% в случае шкалы RMI ($p < 0,0001$). Однако в 2011 г. M. Montagnana и соавт. установлено, что эффективность шкалы ROMA многократно выше у женщин в постменопаузальном периоде, чем в репродуктивном. Более того, исследование только уровня HE-4 не уступает по эффективности исследованию комбинации маркеров HE-4 и СА-125 [40]. В метаанализе J. Lin и соавт. также подтвердили превосходство шкалы ROMA по сравнению с отдельным определением уровней онкомаркеров СА-125 и HE-4 у пациенток в постменопаузе (уровень убедительности рекомендаций – В) [32]. Методы RMI и ROMA имеют достаточно высокую чувствительность (83,3 и 75% соответственно) и специфичность (95,3 и 100% соответственно) [33]. В международном клиническом руководстве Британского национального института здоровья и качества медицинской помощи по ведению больных РЯ расчет индекса злокачественности считают обязательным [41].

В 2016 г. проведен метаанализ, основной задачей которого было выделение оптимальной прогностической модели для РЯ, в котором сравнивали модель RMI, 2 шкалы IOTA (simple rules и LR2) и шкалу ROMA. Авторы пришли к заключению, что сочетание IOTA simple rules и субъективной оценки врача ультразвуковой диагностики имеет большую чувствительность и специфичность (91 и 91% соответственно) по сравнению со шкалой RMI (чувствительность 75%, специфичность 92%) [42]. Дополнительные маркеры, в том числе α -фетопротеин, β -ХГЧ, лактатдегидрогеназа, раково-эмбриональный антиген, антиген рака СА 19-9 (СА 19-9), ингибин В и антимюллеров гормон, эстрадиол, тестостерон, могут иметь значение в начале заболевания в большей степени у молодых или при муцинозном, неэпителиальном или метастатическом новообразовании [43].

В 2016 г. разработан тест нового поколения Overa, который объединяет 2 теста MIA и обладает чувствительностью 91% и специфичностью 69% [29, 34]. В качестве скрининга РЯ данные панели биомаркеров продолжают изучаться.

Изучаются перспективы определения других белков в крови и моче, например сывороточного амилоида А-SAA, методом масс-спектрометрии [44, 45].

УЗИ является неинвазивным безопасным методом исследования женской репродуктивной системы. УЗИ стало стандартным диагностическим методом при новообразованиях придатков матки и используется в качестве метода 1-й линии (категория рекомендаций – А) [17, 46]. Его основная роль заключается в подтверждении наличия опухоли, дифференциации поражений яичников от поражений матки или маточных труб, а также в определении внутренней структуры опухолей. В настоящее время УЗИ широко используется в предоперационной диагностике, послеоперационном обследовании и длительном наблюдении за пациентками с ОЯ. Двухмерное (2D) УЗИ является базовым и наиболее распространенным методом, используемым для оценки размера, формы, расположения, внутренней структу-

ры и физических свойств опухолей в клинической практике. Различные режимы доплерометрии могут быть использованы для изучения морфологии сосудов и особенностей гемодинамики, что несомненно полезно для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований, поскольку злокачественные новообразования чаще всего характеризуются более богатым и менее резистентным кровотоком по сравнению с доброкачественными. Определенную ценность имеет режим 3D (в режимах мультипланарной, объемной, поверхностной реконструкции и TUI – Tomographic Ultrasound Imaging, 3D-ангиография в режимах объемной реконструкции и glass body) [47]. Точность предоперационной диагностики доброкачественных эпителиальных опухолей при двухмерной эхографии составляет 90,4%, 3D/4D-эхографии – 96,6% [48, 49].

В 1999 г. организована Международная группа по стандартизации анализа диагностики доброкачественных и злокачественных образований яичников с помощью УЗИ The International Ovarian Tumor Analysis (IOTA), основной целью которой является создание математических моделей (LR2, Simple Rules, ADNEX) путем простейшего логистического расчета риска малигнизации ОЯ. IOTA Group выдвинула ультразвуковые критерии – «В-правило» и «М-правило» для доброкачественных и злокачественных образований соответственно [9]. В 2010 г. в исследовании II фазы IOTA установлена «высокая эффективность модели выявления злокачественных ОЯ (чувствительность и специфичность которых равны 95 и 91% соответственно), основанной на патогномичных изменениях в тканях яичников, регистрируемых при УЗИ (уровень доказательности – I)» [50]. Модель показала чувствительность 92% и специфичность 96% [51, 52]. Использование высокоразрешающей трансвагинальной эхографии в сочетании с разнообразными качественными и количественными доплеровскими методиками в настоящее время очень часто позволяет визуализировать опухолевый рост и неоваскуляризацию на весьма ранних этапах их развития, однако методика зависима от класса аппаратуры и опыта исследователя.

В качестве дополнительных методов диагностики предлагают использовать компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию, но эти исследования чаще всего рекомендуют с целью оценки распространенности, особенно метастазирования, онкологического процесса, а также при наблюдении в послеоперационном периоде и в процессе противоопухолевого лечения, при этом компьютерная томография малоэффективна в первичной диагностике опухолей придатков матки, оценке локального распространения в малом тазу [9].

Объемное образование придатков матки в постменопаузе требует исключения первичного и метастатического РЯ [9]. Согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России «Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины» всем пациентам с РЯ или подозрением на РЯ рекомендуется выполнить эзофагогастродуоденоскопию в целях исключения первичной опухоли ЖКТ и оценки наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ (уровень убедительности рекомендаций – С). Также рекомендуется проведение колоноскопии в целях дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями ЖКТ [9].

В последние годы широкое распространение получили термометрические методы исследования тканей и органов,

основанные на том, что при росте опухоли увеличиваются энергозатраты и тепловыделение. Колебания температуры тканей предшествуют патологическим структурным изменениям в тканях и органах, которые выявляются при общепринятых методах исследования. Методом радиотермометрии трансабдоминальным доступом измеряют глубинную температуру в 9 симметричных точках подвздошной области с двух сторон. На изображении компьютерного анализатора получают среднее значение внутренней температуры, которую принимают за стандарт, далее сравнивают ее с показателями внутренней температуры в каждой из 18 точек и определяют величину ее превышения по отношению к стандарту, отсутствие очаговой гипертермии или степень ее выраженности. При значении этого показателя 0,5°C и менее определяют отсутствие очаговой гипертермии в проекции яичников, характерной для злокачественного опухолевого процесса, – нет признаков злокачественного новообразования. При значении данного показателя 0,6–1°C в проекции одного или обоих яичников определяют невыраженную гипертермию, что является признаком пограничного опухолевого процесса, предшествующего развитию злокачественной опухоли. При значении этого показателя 1,1°C и более в проекции одного или обоих яичников определяют выраженную очаговую гипертермию – высокая вероятность злокачественного процесса. Заявленным способом в 2016 г. Ч.К. Мустафиным и соавт. обследованы 119 женщин в возрасте от 49 до 73 лет, контрольную группу составили 54 практически здоровые женщины. Точность предполагаемого метода прогнозирования составила 90%*.

С развитием тонкоигольной биопсии цитология также начала применяться в исследованиях, касающихся качественной диагностики гинекологических опухолей. G. Mehdі и соавт. провели исследование с участием 42 пациентов и сообщили, что цитологический диагноз был верным в 34 случаях и точность была 80,9%. Ультразвуковая мини-хирургия позволяет значительно увеличить диагностику класса патологических образований малого таза и снизить количество полостных (неоправданных) операций, особенно у пациенток с перитонеальными и ретенционными кистами яичников [53]. Однако анатомическая локализация яичников ограничила широкое клиническое применение тонкоигольной биопсии при ОЯ. Трудно поставить точный диагноз в случае пограничных опухолей и ранних стадий поражения яичника. Кроме того, это инвазивная операция, которая может вызвать распространение опухолевых клеток. В целом применение тонкоигольной биопсии яичников при образованиях размерами до 50 мм в наше время имеет историческое значение.

Проблема выбора тактики при объемных образованиях яичников очень малого размера у пациенток пожилого и старческого возраста, для которых свойственна отягощенность заболеваниями различных органов и систем, представляется актуальной. Во многих случаях уверенность в доброкачественном характере процесса могла бы позволить ограничиться динамическим наблюдением, отказавшись от операции, хирургический и анестезиологический риск которой высок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

*Мустафин Ч.К., Пак Е.В. Способ скрининг-диагностики злокачественных новообразований яичников у женщин постменопаузально-го периода. 2016. Патент RU 2616989 С1.

Литература/References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423). Available at: <https://population.un.org/wpp/> Accessed: 30.11.2020.
2. Российский статистический ежегодник. 2018 год. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/year18.pdf>. Ссылка активна на 30.11.2020 [Russian statistical yearbook of Russia. 2018 and prior years. Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/year18.pdf>. Accessed: 30.11.2020 (in Russian)].
3. Брискин Б.С., Ломидзе О.В. Влияние полиморбидности на диагностику и исход в абдоминальной хирургии пожилых. *Клиническая геронтология*. 2008;4:31-3 [Briskin BS, Lomidze OV. Vliianie polimorbidnosti na diagnostiku i iskhod v abdominal'noi khirurgii pozhiilykh. *Klinicheskaiia gerontologiia*. 2008;4:31-3 (in Russian)].
4. Barodka VM, Joshi BL, Berkowitz DE, et al. Review article: implications of vascular aging. *Anesth Analg*. 2011;112(5):1048-60.
5. Глазкова О.Л., Кузнецов Р.Э., Игнатченко О.Ю., Полетова Т.Н. Предоперационная подготовка и послеоперационное ведение больных в гинекологической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; с. 159-63 [Glazkova OL, Kuznetsov RE, Ignatchenko OYu, Poletova TN. Preoperative preparation and postoperative management of patients in gynecological practice. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; p. 159-63 (in Russian)].
6. Ибрагимов Н.Ю., Лебединский К.М., Микиртумов Б.Е., и др. Факторы риска нарушения когнитивных функций в послеоперационном периоде у пожилых пациентов. *Общая реаниматология*. 2008;4:21-4 [Ibragimov NIu, Lebedinskii KM, Mikirtumov BE, et al. Faktory riska naru-sheniia kognitivnykh funktsii v posleoperatsionnom periode u pozhiilykh patsientov. *Obshchaia reanimatologiia*. 2008;4:21-4 (in Russian)].
7. Balentine CJ, Naik AD, Berger DH, et al. Postacute Care After Major Abdominal Surgery in Elderly Patients: Intersection of Age, Functional Status, and Postoperative Complication. *JAMA Surg*. 2016;151(8):759-66. DOI:10.1001/jamasurg.2016.0717
8. Хайрутдинова М.Р., Эгамбердиева Л.Д. Вопросы ведения пациентов с овариальными образованиями. *Практическая медицина. Инновационные технологии в медицине*. 2015;4-1:191-6 [Khairutdinova MR, Egamberdieva LD. Voprosy vedeniia patsientov s ovarial'nymi obrazovaniiami. *Prakticheskaiia meditsina. Innovatsionnye tekhnologii v meditsine*. 2015;4-1:191-6 (in Russian)].
9. Клинические рекомендации. Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины. М., 2020 [Clinical guidelines. Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. Moscow, 2020 (in Russian)].
10. Guraslan H, Dogan K. Management of unilocular or multilocular cysts more than 5 centimeters in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:40-3. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.05.028
11. Committee Opinion No. 716. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. *Obstet Gynecol*. 2017;130:e146-9.
12. Zola P, Macchi C, Cibula D, et al. Follow-up in Gynecological Malignancies A State of Art. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(7):1151-64. DOI:10.1097/igc.0000000000000498
13. Ефимова О.А. Комплексная лучевая диагностика опухолевых образований яичников на дооперационном этапе. *Поволжский онкологический вестник*. 2017;3:61-4 [Efimova OA. Kompleksnaia luchevaia diagnostika opukholevykh obrazovaniia iaichnikov na dooperatsionnom etape. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik*. 2017;3:61-4 (in Russian)].
14. Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):943-64. DOI:10.1016/j.hoc.2018.07.010
15. Воробьев А.В., Протасова А.Э. Общие вопросы скрининга. *Практическая онкология*. 2010;11(2):53-9 [Vorob'ev AV, Protasova AE. Obshchie voprosy skринinga. *Prakticheskaiia onkologiia*. 2010;11(2):53-9 (in Russian)].
16. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака. М., 2018 [Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of benign ovarian neoplasms from the perspective of cancer prevention. Moscow, 2018 (in Russian)].
17. Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Сафонова Н.Е. Дискуссионные вопросы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы). *Гинекология*. 2020;22(1):7-13 [Podzolkova NM, Osadchev VB, Babkov KV, Safonova NE. Controversial issues of clinical, laboratory and instrumental diagnostics of ovarian tumors of reproductive women (literature review)]. *Gynecology*. 2020;22(1):7-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696-2020-1-200009
18. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report. Lyon: IARC, 2014.
19. Hammarstrom S, Engvall E, Sundblad G. 1976 Carcinoembryonic antigen CEA: purification, structure and antigenic properties. In: Ed. H Bostrom, T Larsson, N Ljungstedt. Health Control in Detection of Cancer, Skandia International Symposia; p. 24-39.
20. Khoo S, MacKay E. Carcinoembryonic antigen (CEA) in ovarian cancer: Factors influencing its incidence and changes which occur in response to cytotoxic drugs. *Br J Obstet Gynaecol*. 1976;83:753-9. DOI:10.1111/j.1471-0528.1976.tb00739.x
21. Bast R, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. 1981;68:1331-7. DOI:10.1172/JCI110380
22. Benjapibal M, Neungton C. Pre-operative prediction of serum CA125 level in women with ovarian masses. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(10):1986-91.
23. Wilbaux M, Henin E, Oza A, et al. Prediction of tumour response induced by chemotherapy using modelling of CA-125 kinetics in recurrent ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1517-24. DOI:10.1038/bjc.2014.75
24. Li F, Tie R, Chang K, et al. Meta-analysis Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2012;12:258. DOI:10.1186/1471-2407-12-258
25. Bian J, Li B, Kou XJ, et al. Clinical significance of combined detection of serum tumor markers in diagnosis of patients with ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6241-3.
26. Robati M, Ghaderi A, Mehraban M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) improves the sensitivity of CA125 for differentiation of epithelial ovarian cancers from ovarian cysts. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(4):859-65.
27. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112:40-6. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.08.031
28. Kim YM, Whang DH, Park J, et al. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective casecontrol study in a Korean population. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:527-34.
29. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol*. 2006;19:847-53.
30. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):374-82. DOI:10.1016/j.ygyno.2008.04.041
31. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 2006;65:2162-693.
32. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(1):81-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2012.10.036
33. Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, Moore G. Differential diagnosis of pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(Suppl. 1):5-8. DOI:10.1097/IGC.0b013e318251c97d

34. Chen F, Shen J, Wang J, et al. Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1313-8. DOI:10.2147/CMAR.S155693
35. Simmons AR, Clarke CH, Badgwell DB. Validation of a Biomarker Panel and Longitudinal Biomarker Performance for Early Detection of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(6):1070-7. DOI:10.1097/IGC.0000000000000737
36. Wu CM, Li XL, Li L, et al. Combined detection of tumor makers in the diagnosis of ovarian tumors. *Int J Lab Med.* 2014;35(6):724-5.
37. Brown A, Miller C, Robison C, et al. Differential expression of CA125 and a novel serum tumor marker HE4 in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26 (Suppl.). Abstract 5533.11
38. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(10):922-9. PMID: 2223684.
39. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay versus the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):228.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2010.03.043
40. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):521-5. DOI:10.1515/CCLM.2011.075
41. Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников. *Вестник РАМН.* 2013;8 [Gasparov AS, Zhordania KI, Paianidi IuG, Dubinskaia ED. Onkoginekologicheskie aspekty kistoznykh obrazovaniiaichnikov. *Vestnik RAMN.* 2013;8 (in Russian)].
42. Dayyani F, Uhlig S, Colson B, et al. Diagnostic performance of risk of ovarian malignancy algorithm against CA-125 and HE4 in connection with ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(9):1586-93. DOI:10.1097/IGC.0000000000000804
43. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(7):1534-42. DOI:10.1097/IGC.0000000000001041
44. Petricoin EF, Liotta LA. SELDI-TOF based serum proteomic pattern diagnostics for early detection of cancer. *Curr Opin Biotechnol.* 2004;15(1):24-30. DOI:10.1016/j.copbio.2004.01.005.46
45. Diamandis EP. Point: Proteomic patterns in biological fluids: do they represent the future of cancer di-agnostics? *Clin Chem.* 2003;49(8):1272-5. DOI:10.1016/j.copbio.2004.01.005
46. Дубровская К.С. Диагностика, лечение и прогнозирование исходов новообразований малого таза у гинекологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018 [Dubrovskaja KS. Diagnostika, lechenie i prognozirovanie iskhodov novoobrazovaniia malogo taza u ginekologicheskikh bol'nykh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2018 (in Russian)].
47. Подзолкова Н.М., Львова А.Г., Зубарев А.Р., Осадчев В.Б. Дифференциальная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников: клиническое значение трехмерной эхографии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2009;8(1):7-16 [Podzolkova NM, L'vova AG, Zubarev AR, Osadchev VB. Differential'naiia diagnostika opukholei i opukholevidnykh obrazovaniiaichnikov: klinicheskoe znachenie trekhmernoiekhografii. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2009;8(1):7-16 (in Russian)].
48. Suh-Burgmann E, Flanagan T, Osinski T, et al. Prospective Validation of a Standardized Ultrasonography-Based Ovarian Cancer Risk Assessment System. *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):1101-11. DOI:10.1097/AOG.0000000000002939
49. Братчикова О.В. Новые технологии (3D/4D-УЗИ) в определении характера яичниковых образований. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011 [Bratchikova OV. Novye tekhnologii (3D/4D-UZI) v opredelenii kharaktera iaichnikovykh obrazovaniia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2011 (in Russian)].
50. Valentin L, Ameye L, Savelli L, et al. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):456-65. DOI:10.1002/uog.9030
51. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ.* 2010;341:c6839. DOI:10.1136/bmj.c6839
52. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):448-58. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30837-4
53. Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, et al. Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *J Cytol.* 2010;27(3):91-5.

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Актуальные представления о фармакологической коррекции железодефицитных состояний в гинекологической практике

А.С. Духанин[✉]

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Рассматриваются особенности фармакокинетики железа и фолиевой кислоты (ФК), которые влияют на проведение эффективной микронутритивной поддержки: молекулярные механизмы абсорбции и распределения, гомеостатические процессы сохранения плазменного уровня витаминов и минералов по механизму обратной связи, в том числе за счет регуляции депонирования. Важной характеристикой феррокинетики является наличие единственного экспортера железа – ферропортина, активность которого контролируется семейством железорегуляторных белков. Различают системную ферротерапию и пероральный способ доставки железа. В общем виде комплексы парентерального препарата железа состоят из ядра, представленного оксидом/гидроксидом Fe(III), которое стабилизируется углеводной полимерной оболочкой. После поступления в кровотока комплексы железа поглощаются резидентными макрофагами ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки и костного мозга. Системные формы препаратов Fe(III) представляют собой пролекарства, из которых активный фрагмент, т.е. железо, высвобождается в лизосомальном матриксе фагоцитов. Пероральные формы железа делятся на содержащие двух- и трехвалентное железо. Обсуждается влияние факторов, определяющих отличия в усвоении пероральных форм двухвалентного и трехвалентного железа, спектр нежелательных побочных эффектов, а также ключевые фармацевтические подходы для повышения переносимости и приверженности ферротерапии. К ним относятся применение препаратов на основе органических соединений Fe(II), имеющих более низкую скорость диссоциации, чем неорганические соли железа, замедление высвобождения активной фармацевтической субстанции Fe(II) из лекарственной формы. В обзоре особое внимание уделяется фолатам как синергистам железа, разбираются особенности фармакокинетики ФК, молекулярные основы синергизма, обосновывается применение комбинированных препаратов железа и ФК.

Ключевые слова: микронутриенты, феррокинетика, системная ферротерапия, пероральные формы железа, фолиевая кислота, синергизм, комбинированные препараты

Для цитирования: Духанин А.С. Актуальные представления о фармакологической коррекции железодефицитных состояний в гинекологической практике. Гинекология. 2021; 23 (4): 300–306. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201064

REVIEW

Current views on the pharmacological correction of iron deficiency conditions in gynecological practice

Aleksandr S. Dukhanin[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The review considers features of iron and folic acid (FA) pharmacokinetics, which affect the effective micronutrient support: molecular mechanisms of absorption and distribution, homeostatic processes of maintaining plasma vitamin and mineral levels by the feedback mechanism, including by regulating the deposition. An important characteristic of ferrokinetics is the presence of unique iron exporter ferroportin which is controlled by a family of iron regulatory proteins. Systemic ferrotherapy and oral route of iron delivery are distinguished. In general, parenteral iron preparation complexes consist of Fe(III) oxide/hydroxide core stabilized by a carbohydrate polymer shell. Once entering the bloodstream, iron complexes are absorbed by resident macrophages of the reticuloendothelial system of the liver, spleen and bone marrow. Systemic Fe(III) preparations are prodrugs, the active part of which, i.e. iron is released in the lysosomal matrix of phagocytes. Oral iron preparations are divided into those containing bivalent (ferrous) and trivalent (ferric) iron. The article discusses factors determining the differences in the absorption of oral ferrous and ferric iron preparation, the spectrum of side effects, as well as key pharmaceutical approaches to increase the tolerance and adherence of ferrotherapy. These include using preparations containing Fe(II) organic compounds that have a lower dissociation rate than inorganic iron salts as well as slowing down the release of the active Fe(II) pharmaceutical substance from the drug. The review pays special attention to folates as iron synergists and examines the features of FA pharmacokinetics, the molecular basis of synergism, and substantiates the use of combined iron and FA preparations.

Key words: micronutrients, ferrokinetics, systemic ferrotherapy, oral iron preparations, folic acid, synergism, combined preparations

For citation: Dukhanin AS. Current views on the pharmacological correction of iron deficiency conditions in gynecological practice. Gynecology. 2021; 23 (4): 300–306. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201064

Одной из наиболее актуальных проблем, обусловленных дефицитом железа, является анемия. Несмотря на большое внимание, которое Всемирная организация здравоохранения и региональные медицинские сообщества уделяют проблеме железодефицитной анемии, ежегодно она является причиной более 100 тыс. материнских

смертей и еще большего числа случаев ассоциированной заболеваемости. Профилактика и лечение железодефицитных состояний, а также ассоциированных с ними осложнений беременности более эффективны при начале проведения на латентной стадии, чем на манифестной. Для профилактики развития железодефицитных состояний всем женщинам

Информация об авторе / Information about the author

[✉] Духанин Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. молекулярной фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: das03@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-2433-7727

[✉] Aleksandr S. Dukhanin – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: das03@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-2433-7727

группы риска показан прием комбинированных препаратов, содержащих железо и фолиевую кислоту (ФК), начиная со II триместра беременности.

Особенности фармакокинетики микронутриентов

Для проведения эффективной микронутритивной поддержки необходимо учитывать ключевые особенности фармакокинетики микронутриентов (биометаллов и витаминов).

Каждый фармакокинетический этап (абсорбция, распределение, метаболизм и выделение) включает эндогенные регуляторные механизмы [1]:

- 1) механизмы абсорбции – транспортные белки, встроенные в апикальную мембрану кишечного эпителия;
- 2) механизмы распределения – образование комплексов со специфическими переносчиками в плазме крови (трансферрин – TF – для железа, церулоплазмин для меди, RBP4-TTR для ретинола, витамин D-связывающий белок);
- 3) механизмы депонирования: например, печенью – для фолатов и ретинола, костной тканью – для кальция, ферритином (FTN) – для трехвалентного железа – Fe(III);
- 4) механизмы поддержания плазменного уровня витаминов и минералов по механизму обратной связи за счет изменений активности абсорбции в кишечнике, выведения путем почечной экскреции или выведения с желчью (например, для кальция, витамина D).

Физиологический уровень витаминов и минералов в организме поддерживается в узком интервале значений за счет гомеостатических регуляторных механизмов.

Биодоступность витаминов и минералов зависит от состояния организма и его обеспеченности конкретными микронутриентами, т.е. является регулируемой.

Феррокинетика

В геноме человека представлены по крайней мере 27 генов, отвечающих за транспорт и гомеостаз железа [2]. Схематично обмен железа в организме представлен на рис. 1.

Основные источники железа плазмы крови – энтероциты (абсорбция экзогенного Fe) и макрофаги (железо эндогенного происхождения).

Цитохром двенадцатиперстной кишки (DcytB) конвертирует ионы Fe(III) в ионы Fe(II), которые с помощью транспортера дивалентных металлов 1-го типа (DMT1 или SLC11A2) поступают внутрь энтероцитов.

DMT1, по-видимому, является единственным белком, который выполняет эту важную функцию, поскольку нокаут кодирующего гена приводит к потере способности усваивать достаточное количество железа, получаемого с пищей, и становится причиной прогрессирующей тяжелой анемии [4].

Экспорт железа в плазму опосредуется через единственный экспортер железа, ферропортин, и контролируется его лигандом гепсидином – пептидом, состоящим из 25 аминокислот, который выделяется в плазму крови главным образом гепатоцитами [4]. Гепсидин связывается с ферропортином и контролирует концентрацию ферропортина, способствуя его эндоцитозу. Стимулируя деградацию ферропортина, гепсидин уменьшает количество железа в плазме, связанного с TF.

Активность железорегуляторных белков напрямую зависит от цитоплазматического уровня железа; они управляют экспрессией генов, кодирующих основные белки гомеостаза железа: FTN, ферропортина, DMT1 и др. [5].

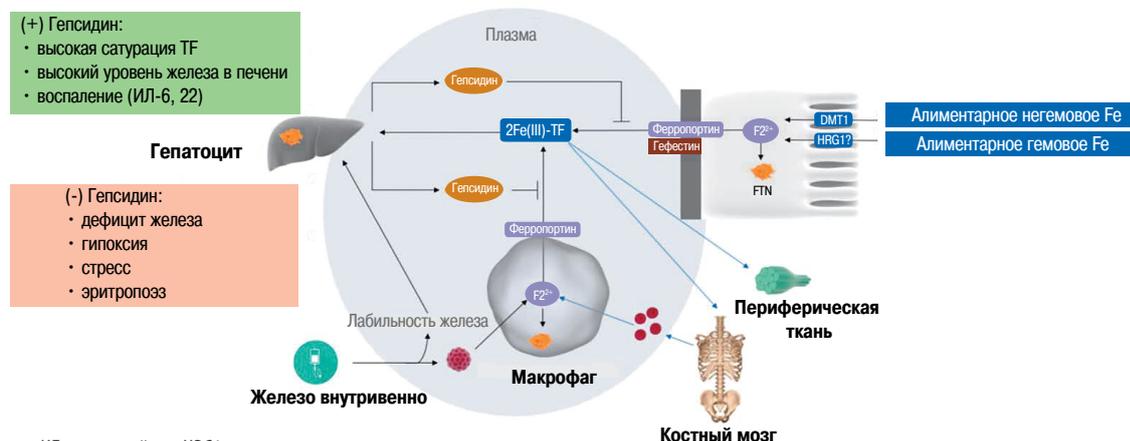
Еще один участник феррокинетики – гепестин – участвует в окислении Fe(II) в Fe(III), поскольку TF способен соединиться лишь с Fe(III), является ферментом ферроксидазой и содержит 6 ионов меди. Два иона Fe(III) связываются с одной молекулой апотрансферрина, образуя комплекс 2Fe(III)-TF. Последующее узнавание и внутриклеточная транслокация опосредованы TF-рецептором на поверхности предшественников эритроцитов, в гепатоцитах, эпителии почечных канальцев. Последующая диссоциация комплекса происходит в кислой среде эндосом.

Общее содержание железа составляет 4–5 г. В крови нет железа в свободном виде, сывороточное Fe(III) циркулирует в комплексе с TF. Fe(III) также входит в состав FTN (депонированная форма железа). Fe(III) в депо составляет более 30% общего количества железа, включая FTN ретикулоэндотелиальной системы – РЭС (макрофаги печени, селезенки, костного мозга), сыворотки крови, слизистой оболочки тонкой кишки. Уровень FTN в крови отражает количество депонированного железа, что используется в клинико-лабораторной диагностике форм железодефицитных состояний. Примерно 50% общего содержания железа находится в эритроцитах и эритроблестах, оставшаяся часть приходится на железо в комплексе с цитохромами/гемопротеинами (P450, гемы c, b митохондрий), миоглобином.

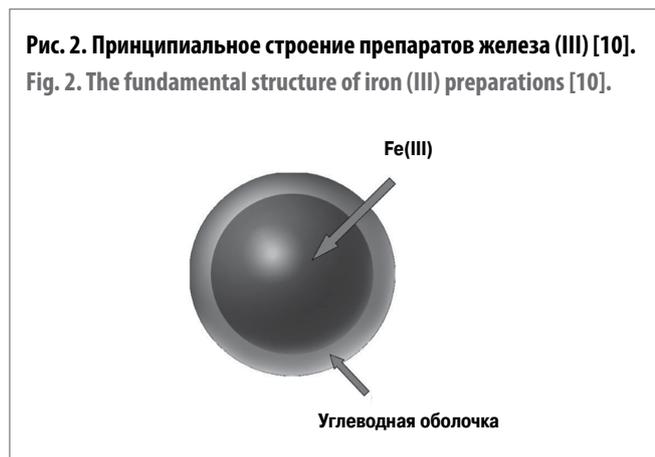
В эритроцитах Fe(II) связано с гемоглобином. На поверхности зрелых эритроцитов отсутствуют рецепторы к комплексу

Рис. 1. Обмен железа в организме. Адаптировано из [3].

Fig. 1. Iron metabolism in the body. Adapted from [3].



Примечание. ИЛ – интерлейкин, HRG1 – транспортер гема.



Fe(III)-ТГ, поэтому содержание железа в эритроцитах не может быть восполнено.

Железо как переходный биометалл существует в 2 формах: Fe(III) – окисленная форма и Fe(II) – восстановленная форма. Fe(II) – растворимая, свободная, активная форма железа. Fe(III) – связанная, нерастворимая, неактивная депо-форма железа. Мобилизация железа из запасов – это переход Fe(III) → Fe(II). Противоположный процесс, секвестрация железа Fe(II) → Fe(III), характерна для анемии хронических заболеваний. Во время инфекции и воспаления провоспалительные макрофаги секвестрируют железо в FTN, чтобы снизить доступность железа для патогенов как на системном, так и местном уровнях [6].

Организм человека не может активно выводить лишнее железо. Как следствие, его абсорбция должна строго регулироваться, чтобы обеспечить адекватное усвоение железа и предотвратить накопление токсичного железа – перегрузку (overload) [7]. Железо, не связанное с ТГ, стимулирует оксидативный стресс, приводя к накоплению свободных радикалов и последующим необратимым деструктивным процессам в плазме крови, в печени, других органах и тканях.

Системная ферротерапия – фармакотерапия парентеральными препаратами железа [8]. Парентеральные препараты Fe(III) – макромолекулярные комплексы, относятся к классу non-biological complex drugs (NBCDs). Высокомолекулярные комплексы, препараты Fe(III), состоят из полимерной оболочки и Fe(III), молекулярной массой от 40 до 500 кДа. Они не метаболизируются в печени, захватываются и разрушаются в клетках РЭС и поэтому характеризуются длительным периодом полувыведения [9].

В общем виде комплексы парентерального препарата железа состоят из ядра, представленного оксидом/гидроксидом Fe(III), которое стабилизируется углеводной полимерной оболочкой (рис. 2).

После поступления в кровотоки комплексы железа поглощаются резидентными макрофагами РЭС печени, селезенки и костного мозга. Системные формы препаратов Fe(III) представляют собой пролекарства, из которых активный фрагмент, т.е. железо, высвобождается в лизосомальном матриксе фагоцитов [9]. Если деградация исходного комплекса происходит внеклеточно, например в плазме крови, растет риск токсичности, связанный с перегрузкой железа ТГ и образованием железа, не связанного с ТГ. Поэтому все Fe(III), входящее в состав «идеального» парентерального препарата, должно быть «утилизировано» макрофагами.

Побочные эффекты системной ферротерапии включают: токсичность, связанную с перегрузкой железа (гемосидероз, ферроптоз), аллергические реакции (реакции гиперчувствительности I-го типа).

Таблица 1. Влияние факторов, определяющих отличия в усвоении пероральных форм Fe(II) и Fe(III).

Table 1. Influence of factors determining differences in the absorption of Fe(II) and Fe(III) oral forms.

Факторы	Fe(II)	Fe(III)
Прием пищи	Снижает усвоение	Существенно повышает усвоение
Низкое значение pH	+	+++
Аскорбиновая кислота	+	+++
Полифенолы, фитаты, кальций, оксалаты, танины	Снижают растворимость	Нерастворимая форма

Снижение риска токсических реакций напрямую зависит от стабильности комплекса Fe(III) [11, 12]. Высокая стабильность комплекса обеспечивает очень низкое количество лабильного, или свободного, железа. Для недекстрановых комплексов стабильность Fe(III) коррелирует с молекулярной массой, т.е. комплексы с более высокой молекулярной массой более стабильны и содержат менее лабильное железо, чем комплексы с более низкой молекулярной массой. В то же время комплексы Fe(III) на основе декстрана сравнительно стабильны независимо от их молекулярной массы [9]. Однако анафилактические реакции более характерны для высокомолекулярных комплексов декстрана железа с молекулярной массой более 200 кД [13].

Ферротерапия на основе пероральных лекарственных форм

Пероральный способ доставки железа – естественный путь поступления железа, который позволяет максимально задействовать природные эндогенные механизмы его всасывания, транспорта, депонирования.

Пероральные формы железа делятся на содержащие Fe(II) и Fe(III) [14–16]. Пероральные формы на основе Fe(II) применяются строго натощак, в противоположность препаратам Fe(III), которые должны быть приняты во время или сразу же после еды (табл. 1).

Для большинства пациентов достаточно 1 таблетки в день, чтобы увеличить запасы железа; после начальной дозы перорального железа уровни гепсидина в сыворотке повышаются, а затем блокируют дальнейшее всасывание железа в течение 24 ч [15]. Следовательно, биодоступность перорального железа регулируема, усвоение железа колеблется от 5 до 35%. Отражением этого является указание в инструкциях по медицинскому применению препаратов железа: «Чем больше дефицит железа, тем лучше относительное всасывание железа».

В процессе лечения солевыми препаратами железа могут возникать следующие нежелательные явления:

- передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- выраженный металлический привкус;
- окрашивание эмали зубов и десен, иногда стойкое;
- частый отказ пациентов от лечения (до 30–35% приступивших к лечению), т.е. низкая комплаентность.

К трем доказанным гастроинтестинальным симптомам, ассоциированным с приемом препарата сульфата железа, относятся [17]: изжога, абдоминальная боль, изменение цвета кала (все $p \leq 0,03$ vs плацебо). К симптомам острого отравления (в первые 6 ч) отнесены тошнота и диарея. В общем виде различия между пероральными препаратами Fe(II) и Fe(III) суммированы в табл. 2.

Рис. 3. Механизмы абсорбции Fe(III), опосредованные TF [21].

Fig. 3. TF-mediated mechanisms of Fe(III) absorption [21].

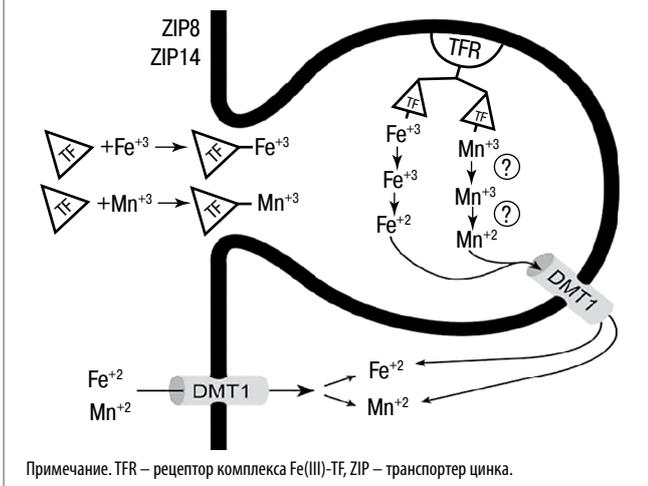


Таблица 2. Различия между пероральными препаратами Fe(II) и Fe(III) [18]

Table 2. Differences between Fe(II) and Fe(III) oral preparations [18]

Fe(II)	Комментарий
Железа fumarat Глюконат железа Сульфат железа Сульфат железа глицинат	Больше побочных эффектов, если не использовать препарат с пролонгированным высвобождением
Fe(III)	Комментарий
Железа протеин сукциниллат Железа гидроксид полимальтозат	Низкая степень (poorer) всасывания, большее количество приемов/суммарной дозы (a greater number of intakes)

Рассмотрим причины отмеченной сравнительно низкой абсорбции Fe(III) (см. табл. 2). В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) восстановление Fe(III) в Fe(II) с помощью DcytB ограничено областью двенадцатиперстной кишки [19]. Вследствие этого всасывание железа происходит в основном в двенадцатиперстной кишке (и верхних отделах тощей кишки). Fe(III), не успевшее конвертироваться в Fe(II), в дальнейшем может усваиваться только в комплексе с TF (рис. 3) [20].

В то же время экспозиция транспортера Fe(II) DMT1 не ограничивается двенадцатиперстной кишкой; DMT1 опосредует транспорт Fe(II) через мембрану щеточной каймы эпителиальных клеток тонкого кишечника и функционирует как главный белок захвата железа [22]. Таким образом, для эффективного всасывания негемовое железо должно быть в форме Fe(II) [23].

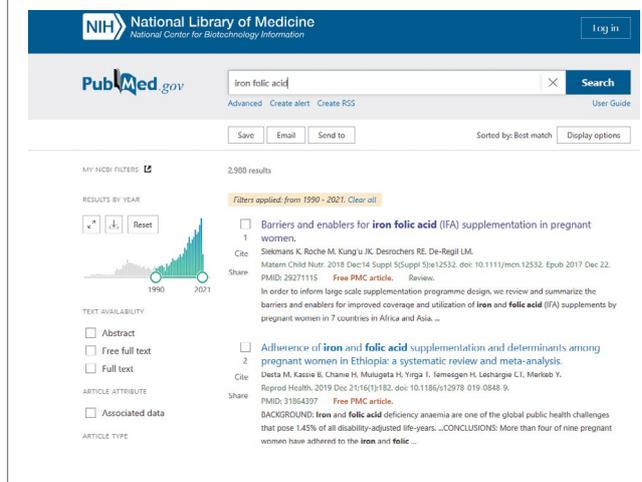
Как улучшить переносимость и комплаентность к препаратам Fe(II)? Для этого следует минимизировать его присутствие в просвете ЖКТ, так как именно свободный пул Fe(II) играет триггерную роль в развитии гастроинтестинальных побочных эффектов. С точки зрения фармакокинетики необходимо решить задачу выравнивания скорости высвобождения Fe(II) из лекарственной формы (ЛФ) и скорости всасывания (поступление в энтероцит через апикальную мембрану с помощью переносчика DMT1).

Для решения этой задачи используется 2 фармацевтических подхода:

- 1) применение препаратов на основе органических соединений Fe(II), имеющих более низкую скорость диссоциации, чем неорганические соли железа;

Рис. 4. Скриншот страницы Pubmed с поисковым запросом «iron folic acid» (IFA).

Fig. 4. Screenshot of the Pubmed page with the search term "iron folic acid" (IFA).



- 2) замедление высвобождения активной фармацевтической субстанции Fe(II) из ЛФ.

Фолаты как один из важнейших синергистов железа

Отмечена корреляция между метаболизмом железа и ФК. Дефицит железа, по-видимому, способствует вторичному дефициту ФК, особенно во время беременности [24]. И наоборот, при дефиците ФК может наблюдаться ложно высокий уровень железа в крови, потому что во время фолат-дефицитного эритропоэза усиление апоптоза препятствует физиологическому использованию доступного железа [25]. Соответственно, сочетанное применение железа и ФК увеличивает использование железа, нормализуя уровень гемоглобина.

Синергия железа и ФК: IFA-терапия. В англоязычной медицинской литературе присутствует устойчивый термин "iron folic acid" (IFA) – комбинация железа и ФК. Анализ публикационной активности в базе PubMed по термину «IFA» свидетельствует об увеличивающемся росте публикаций по оценке эффективности и безопасности проведения IFA-терапии (рис. 4).

Прием железа и ФК (IFA-терапия) для профилактики анемии у беременных приводил к снижению распространенности анемии [26], улучшению показателей материнской смертности [27] и выживаемости новорожденных и детей [28]. Совместное использование фумарата железа с ФК у пациенток с железодефицитной анемией (особенно у беременных, нуждающихся в дополнительных дотациях фолатов) повышает эффективность терапии [29].

Молекулярные основы синергизма железа и ФК получили экспериментальное подтверждение [30]. Дефицит железа и ФК и последующее назначение этих микроэлементов повышали транскрипцию транспортеров ФК и железа в двенадцатиперстной кишке и печени. Одновременное добавление ФК и железа приводило к значительно более высоким уровням гемоглобина, чем их применение по отдельности.

Комбинированные препараты Fe(II) и ФК. Создание железосодержащих лекарственных препаратов, дополнительно имеющих в составе ФК, обязательно должно учитывать особенности фармакокинетики этого витамина.

Водорастворимые витамины транспортируются с участием семейства молекулярных переносчиков – транспортеров

растворимых веществ – SLC (Solute carrier) transporters [31]. Только 1% водорастворимых витаминов проходит через кишечную стенку с помощью механизмов пассивной диффузии. Абсорбция ФК зависит от протон-связанного переносчика ФК, который кодируется геном *SLC46A1*. Протон-связанный переносчик ФК имеет высокое сродство к ФК и требует кислоты среды для оптимального функционирования, поэтому ФК в основном абсорбируется в проксимальном сегменте тонкого кишечника. В то же время трансмембранный перенос восстановленных форм ФК, дигидро- и тетрагирофолата осуществляется отдельным переносчиком (SLC19A1) [32].

Комбинированные препараты, содержащие несколько активных веществ, например необходимую для беременной женщины комбинацию Fe(II) и ФК, ставят перед разработчиками особые технологические проблемы, так как активные компоненты требуют для оптимального всасывания различных условий. При создании комбинированного препарата Ферретаб Комп., содержащего 50 мг фумарата Fe(II) и 500 мкг ФК, применены следующие рациональные подходы:

1. Использование преимуществ капсулированных ЛФ. Форма выпуска – капсула, содержащая мини-таблетки. Капсулы характеризуются высокой биодоступностью: распадаются быстрее, чем таблетки или драже, а их жидкое или неспрессованное твердое содержимое быстрее и легче абсорбируется. Оболочка капсул обеспечивает высокую герметичность и изоляцию лабильных лекарственных веществ от различных неблагоприятных факторов внешней среды (кислород воздуха, прямой солнечный свет, перепады влажности и др.), позволяет избежать необходимости применения антиоксидантов или стабилизаторов. Корректирующая способность оболочки капсул помогает скрыть неприятный вкус и запах лекарственных веществ. Железосодержащие препараты в виде сиропов или капель имеют неприятный вкус, могут окрашивать зубы и вызывать желудочно-кишечные расстройства, которые снижают приверженность вмешательству и, таким образом, ограничивают его эффективность [33].
2. Использование преимуществ раздельной фармацевтической композиции: комбинация железа (50 мг) и ФК (0,5 мг) в форме капсул, содержащих мини-таблетки. ФК и фумарат железа входят в состав различных мини-таблеток (разнесены), что позволяет минимизировать риск нежелательного фармацевтического взаимодействия, используя набор проверенных практикой эксципиентов.
3. Использование преимуществ оптимальной pH-среды для абсорбции активных компонентов. ФК помещена в мини-таблетку с кинетикой немедленного высвобождения для максимальной абсорбции в «окне всасывания» с низким уровнем pH (в двенадцатиперстной кишке).
4. Использование преимуществ ЛФ пролонгированного высвобождения в виде 3 мини-таблеток, включающих железа фумарат. Мини-таблетки пролонгированного действия получают распределением микрогранул железа фумарата в биополимерной матрице. После растворения внешнего слоя внутри мини-таблетки начинает поступать жидкость, и по мере растворения матричной основы монолитного типа происходят постепенное высвобождение и диффузия железа фумарата.
5. Суточная доза Fe(II) содержится в 3 мини-таблетках, принимается однократно, минимизируя гепсидин-зависимую реакцию подавления экспорта железа из эритроцита в плазму крови.
6. Органическая «физиологическая» форма Fe(II) в виде железа фумарата дополнительно способствует управляемому высвобождению Fe(II). Фумарат железа, наи-

более безопасное соединение Fe(II), вызывает меньше нежелательных явлений из-за его низкой растворимости и низкой скорости растворения после перорального приема [34]. Неорганические соли Fe(II) легко гидролизуются, приводя к быстрому нарастанию свободных ионов железа в люмене, которое сопровождается повышенным риском побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Рассмотрим, как реализуются особенности фармакокинетики Fe(II) и ФК в капсуле Ферретаб Комп.: «дорожная карта» [35].

Активные компоненты препарата Ферретаб Комп. (мини-таблетки железа фумарата и ФК) находятся внутри капсулы, что исключает контакт компонентов с полостью рта [36]. Соответственно, отсутствует необходимость покрывать оболочкой мини-таблетки, что способствует реализации индивидуального подхода для управляемой фармакокинетики ФК и железа фумарата.

Оболочка капсулы позволяет доставлять активные вещества к месту всасывания [37]. При приеме внутрь твердая желатиновая капсула контактирует с жидкостью и начинает быстро растворяться в желудке. Мини-таблетка немедленного высвобождения, содержащая ФК, распадается в течение нескольких минут, и свободная форма витамина быстро покидает матрицу таблетки, всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке и верхней части тощей кишки, используя специфический переносчик [38]. Одновременно достигается снижение времени нахождения ФК в ЖКТ с минимизацией риска нежелательных межлекарственных взаимодействий.

С другой стороны, мини-таблетки фумарата железа не распадаются в желудочном содержимом. Даже если небольшое количество фумарата железа выделяется в результате поверхностной эрозии таблетки, оно нейтрализуется связыванием с муцинами желудка. Поэтому высокие локальные концентрации Fe(II) в желудке не создаются, что позволяет избежать раздражения слизистой.

По мере пассажа мини-таблетки железа в тонком кишечнике наблюдаются контролируемые непрерывные диффузия и всасывание железа. По данным теста «растворение» [39]: высвобождение через 1 ч – 20–40%, высвобождение через 2 ч – 40–60%, высвобождение через 10 ч – около 80%.

Медленное высвобождение действующего вещества предотвращает появление свободных форм железа в люмене ЖКТ, благодаря чему снижен риск раздражения кишечного эпителия и других побочных гастроинтестинальных эффектов.

Инновационная ЛФ Ферретаб Комп. в виде сочетания Fe(II) и ФК 50 мг/500 мкг является современным стандартом терапии и лечения железодефицитных состояний у беременных и женщин репродуктивного возраста, готовящихся к беременности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Borel P, Desmarchelier C. Bioavailability of Fat-Soluble Vitamins and Phytochemicals in Humans: Effects of Genetic Variation. *Annu Rev Nutr.* 2018;38:69–96. DOI:10.1146/annurev-nutr-082117-051628
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Гоголева И.В. Систематический анализ фармакологических свойств протеин сукцинилата железа. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;13:20–9 [Gromova OA, Torshin Iu, Tetruashvili NK, Gogoleva IV. Sistematicheskii analiz farmakologicheskikh svoystv protein suksinilata zheleza. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2018;13:20–9 (in Russian)].

3. Bhandari S, Pereira DIA, Chappell HF, Drakesmith H. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice. *Pharmaceuticals*. 2018;11(82):2-20.
4. Knutson MD. Iron-sensing proteins that regulate hepcidin and enteric iron absorption. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:149-71. DOI:10.1146/annurev.nutr.012809.104801
5. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832-43.
6. Gammella E, Buratti P, Cairo G, Recalcati S. Macrophages: central regulators of iron balance. *Metalomics*. 2014;6(8):1336-45. DOI:10.1039/c4mt00104d
7. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S. The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:1174-94.
8. Anderson GJ, Wang F. Essential but toxic: controlling the flux of iron in the body. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39:719-24.
9. Martin-Malo A, Borchard G, Flühmann B, et al. Differences between intravenous iron products: focus on treatment of iron deficiency in chronic heart failure patients. *ESC Heart Failure*. 2019;6:241-53. DOI:10.1002/ehf2.12400
10. Auerbach M, Macdougall I. The available intravenous iron formulations: History, efficacy, and toxicology. *Hemodial Int*. 2017;21(Suppl. 1):S83-92. DOI:10.1111/hdi.12560
11. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33. DOI:10.3390/pharmaceutics3010012
12. Neiser S, Rentsch D, Dippon U, et al. Physico-chemical properties of the new generation IV iron preparations ferumoxytol, iron isomaltoside 1000 and ferric carboxymaltose. *Biometals*. 2015;28(4):615-35. DOI:10.1007/s10534-015-9845-9
13. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15 (Suppl. 2):S93-8. DOI:10.1097/01.ASN.0000143814.49713.C5
14. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*. 2010;142(1):24-38.
15. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta Haematol*. 2019;142(1):8-12.
16. Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC. Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(6):743-8.
17. Pereira DI, Irving CSS, Lomer MC, Powell JJ. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:103.
18. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scientific World Journal*. 2012;2012:846824.
19. Lane DJ, Bae DH, Merlot AM, et al. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism: an update on function and regulation. *Nutrients*. 2015;7(4):2274-96.
20. Maret W. The metals in the biological periodic system of the elements: concepts and conjectures. *Int J Mol Sci*. 2016;17:66.
21. Chen P, Chakraborty S, Mukhopadhyay S, et al. Manganese homeostasis in the nervous system. *J Neurochem*. 2015;134(4):601-10. DOI:10.1111/jnc.13170
22. Binding, Transport and Storage of Metal Ions in Biological Cells. Ed. W Maret, AG Wedd. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2014.
23. Wu W, Song Y, He C, et al. Divalent metal-ion transporter 1 is decreased in intestinal epithelial cells and contributes to the anemia in inflammatory bowel disease. *Sci Rep*. 2015;5:16344. DOI:10.1038/srep16344
24. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. *BJOG*. 2002;109(9):1009-14. DOI:10.1111/j.1471-0528.2002.01378.x
25. Koury MJ. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:105-31. DOI:10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306
26. Siekmans K, Roche M, Kung'u JK, et al. Barriers and enablers for iron folic acid (IFA) supplementation in pregnant women. *Matern Child Nutr*. 2018;14(S5):e12532.
27. Suliburska J, Chmurzynska A, Kocylowski R, et al. Effect of Iron and Folic Acid Supplementation on the Level of Essential and Toxic Elements in Young Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1360. DOI:10.3390/ijerph18031360
28. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD004905.
29. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., и др. Метаанализ клинических исследований по применению fumarata железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. *Гинекология*. 2015;17(5):24-31 [Torshin Iu, Gromova OA, Limanova OA, et al. A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Gynecology*. 2015;17(5):24-31 (in Russian)].
30. Radziejewska A, Suliburska J, Kołodziejcki P, Chmurzynska A. Simultaneous supplementation with iron and folic acid can affect Slc11a2 and Slc46a1 transcription and metabolite concentrations in rats. *Br J Nutr*. 2020;123(3):264-72. DOI:10.1017/S0007114519002721
31. Gyimesi G, Pujol-Giménez J, Kanai Y, Hediger MA. Sodium-coupled glucose transport, the SLC5 family, and therapeutically relevant inhibitors: from molecular discovery to clinical application. *Pflugers Arch*. 2020;472(9):1177-206. DOI:10.1007/s00424-020-02433-x
32. Said HM, Nexo E. Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins. *Compr Physiol*. 2018;8(4):1291-311. DOI:10.1002/cphy.c170054
33. Zeckanovic A, Kavcic M, Prelog T, et al. Micronized, Microencapsulated Ferric Iron Supplementation in the Form of >Your< Iron Syrup Improves Hemoglobin and Ferritin Levels in Iron-Deficient Children: Double-Blind, Randomized Clinical Study of Efficacy and Safety. *Nutrients*. 2021;13(4):108.
34. Geisser P, Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations. *Pharmaceutics*. 2011;3(1):12-33.
35. Духанин А.С. Критерии ответственного выбора витаминно-минерального комплекса для прегравидарной подготовки, ведения беременности и в период лактации: клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты. *Рус. мед. журн*. 2017;2:109-15 [Dukhanin AS. Criteria for the responsible selection of vitamin and mineral complex for pregravid preparation, pregnancy and lactation: clinical pharmacological and pharmaceutical aspects. *Rus. med. zhurn*. 2017;2:109-15 (in Russian)].
36. Алексеев К.В., Блынская Е.В., Сизяков С., и др. Вспомогательные вещества в технологии твердых капсул. *Фармация*. 2009;5:31-6 [Alekseev KV, Blynskaia EV, Siziakov S, et al. Vspomogatel'nye veshchestva v tekhnologii tverdykh kapsul. *Farmatsiia*. 2009;5:31-6 (in Russian)].
37. Ших Е.В. Биодоступность пероральных препаратов. *Рус. мед. журн*. 2007;15(2):95-9 [Shikh EV. Biodostupnost' peroral'nykh preparatov. *Rus. med. zhurn*. 2007;15(2):95-9 (in Russian)].
38. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. М.: GEOTAR-Media, 2019 [Gromova OA, Torshin IYu. Micronutrients and Reproductive Health. Management. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
39. Markl D, Zeitler JA. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. *Pharm Res*. 2017;34(5):890-917. DOI:10.1007/s11095-017-2129-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCOR.RU

Клинико-диагностические аспекты глубокого инфильтративного эндометриоза (диагностика, лечение, рецидивы)

Ш.К. Муфтаидинова¹, Л.З. Файзуллин¹, В.Д. Чупрынин¹, Н.С. Русейкин², Т.Ю. Смольнова¹,
Н.А. Буралкина^{✉1}

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

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Аннотация

Цель. Провести анализ рецидивов эндометриоза после хирургического лечения пациенток с глубоким эндометриозом.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 90 пациенток в возрасте от 19 до 45 лет. Основную группу составили 70 больных эндометриозом: 20 – с перитонеальным эндометриозом и 50 – с глубоким инфильтративным (ГИЭ). В группу сравнения вошли 20 женщин без эндометриоза. Проведено углубленное изучение анамнестических данных у изучаемой когорты пациенток. Обработаны результаты лабораторных методов исследования, приведенные на дооперационном этапе, включая сывороточный уровень онкомаркеров СА-125 и СА 19-9.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что практически 1/2 (54%) пациенток основной группы имели оперативные вмешательства в анамнезе по поводу эндометриоза. У больных ГИЭ операций было значимо больше по сравнению с группой с перитонеальным эндометриозом (68% против 20% соответственно; $p=0,0012$). Из группы женщин с ГИЭ сформировали 2 подгруппы: пациентки, которые не имели в анамнезе предшествующего оперативного лечения по поводу эндометриоза, и госпитализированные для повторного хирургического лечения эндометриоза (больные с рецидивами эндометриоза). У пациенток с рецидивами значимо чаще наблюдались обильные менструации, прерывание беременности (аборт) и высокая доля заболеваний желудочно-кишечного тракта. Анализ получаемой гормональной терапии у пациенток с ГИЭ показал, что каждая вторая пациентка с рецидивами (18/53%) после оперативного лечения и каждая третья пациентка без предшествующих операций в анамнезе (5/31%) получали гормональную терапию. При исследовании дооперационного сывороточного уровня онкомаркеров отмечено повышение уровня СА-125 и СА 19-9 в сыворотке крови у пациенток с ГИЭ, также определена его корреляция с частотой рецидивов эндометриоза и размерами очагов ГИЭ.

Заключение. Несмотря на проводимое консервативное и оперативное лечение пациенток с ГИЭ, сохраняется высокая частота рецидивирования заболевания. В настоящее время не существует удовлетворительной терапии для всех пациентов с эндометриозом. В связи с этим разработка терапии для консервативного лечения заболевания остается актуальной задачей.

Ключевые слова: глубокий инфильтративный эндометриоз, рецидивирование, онкомаркеры, гормональная терапия

Для цитирования: Муфтаидинова Ш.К., Файзуллин Л.З., Чупрынин В.Д., Русейкин Н.С., Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А. Клинико-диагностические аспекты глубокого инфильтративного эндометриоза (диагностика, лечение, рецидивы). Гинекология. 2021; 23 (4): 307–313. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201040

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and diagnostic aspects of deep infiltrative endometriosis (diagnosis, treatment, recurrence)

Shakhnoza K. Muftaidinova¹, Leonid Z. Faizullin¹, Vladimir D. Chuprynin¹, Nikolai S. Ruseikin², Tatiana Iu. Smolnova¹,
Natalia A. Buralkina^{✉1}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

Abstract

Aim. To analyze the recurrence of endometriosis after surgical treatment of patients with deep endometriosis.

Materials and methods. The case histories of 90 patients aged 19 to 45 years were retrospectively analyzed. The study group consisted of 70 endometriosis patients: 20 with peritoneal endometriosis and 50 with deep infiltrative endometriosis (DIE). The comparison group included 20 women without endometriosis. There was an in-depth study of anamnestic data in the cohort of patients under study. The results of preoperative laboratory tests, including serum levels of the CA-125 and CA 19-9 oncomarkers, were processed.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_buralkina@oparina4.ru

Муфтаидинова Шахноза Клемиидиновна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: shaxnozka_87@mail.ru

Файзуллин Леонид Закиевич – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_faizullin@oparina4.ru

[✉]Natalia A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_buralkina@oparina4.ru

Shakhnoza K. Muftaidinova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: shaxnozka_87@mail.ru

Leonid Z. Faizullin – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_faizullin@oparina4.ru

Results. Analysis of the obtained data showed that about half of the DIE patients (54%) in the main group had a history of surgical interventions for endometriosis. The number of operations was significantly higher in patients compared to the peritoneal endometriosis group (68% vs 20%, respectively; $p=0.0012$). Two subgroups were formed from the group of women with DIE: patients who had no history of previous surgical treatment for endometriosis and those hospitalized for repeated surgical treatment of endometriosis (patients with recurrent endometriosis). Patients with recurrent endometriosis had a significantly higher incidence of heavy menstruation, pregnancy terminations (abortions), and a high proportion of gastrointestinal diseases. Analysis of the hormonal therapy received in patients with DIE showed that every second patient with relapses (18/53%) after surgical treatment and every third patient without a prior history of surgery (5/31%) received hormonal therapy. Examination of the preoperative serum levels of CA-125 and CA 19-9 serum markers in patients with DIE showed an increase in their serum levels and a correlation with the frequency of endometriosis recurrence and the size of DIE foci.

Conclusion. Despite the conservative and surgical treatment of DIE patients, the recurrence rate is still high. At present, there is no satisfactory therapy for all endometriosis patients. Therefore, the development of therapy for the conservative treatment of the disease remains an urgent task.

Key words: deep infiltrative endometriosis, recurrence, oncomarkers, hormonal therapy

For citation: Muftaidinova SM, Faizullin LZ, Chuprynin VD, Ruseikin NS, Smolnova TИu, Buralkina NA. Clinical and diagnostic aspects of deep infiltrative endometriosis (diagnosis, treatment, recurrence). *Gynecology*. 2021; 23 (4): 307–313. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201040

Эндометриоз признается одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, значительно снижающих качество жизни больных. По данным официальной статистики (Минздрав России, 2018), показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет. В стране в период с 2014 по 2018 г. его прирост составил 17% (2014 г. – 434,1 на 100 тыс. женского населения, 2018 г. – 521,5) [1]. Несмотря на широкое распространение и непрерывное изучение такого загадочного заболевания, способы диагностики и лечения эндометриоза остаются недостаточно эффективными [2].

Эндометриоз характеризуется ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, за пределами полости матки, что приводит к образованию «эндометриотических поражений», как правило, вызывающих боль (дисменорея, диспареуния и тазовая боль) и/или бесплодие [3].

Различают 3 клинических фенотипа (типа): перитонеальный эндометриоз (ПЭ), эндометриоз яичников и глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ). ГИЭ составляет 33% общей структуры больных эндометриозом [4].

ГИЭ, особенно колоректальный эндометриоз (КРЭ), наиболее тяжелая форма эндометриоза, при котором наблюдается прорастание эндометриоидных имплантов в подлежащие органы и от поверхности брюшины на глубину более 5 мм, зачастую сопровождается нарушением функции пораженных органов и нередко приводит к их инвалидизации.

Эндометриоз не имеет патогномичных признаков или симптомов, поэтому его трудно диагностировать. В настоящее время не найдено достоверных диагностических биомаркеров заболевания, в клинической практике широко применяется метод определения уровня карбогидратных антигенов СА-125 и СА 19-9. Данный способ имеет уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) [5]. Повышенный уровень СА-125 может быть ассоциирован с эндометриозом [6].

Для пациентов с эндометриозом, особенно с инфильтративными формами, не существует удовлетворительной терапии. Гистерэктомия с двойной аднексэктомией является единственным действенным хирургическим методом, но он

нежелателен для молодых пациенток репродуктивного возраста [7]. Кроме того, ГИЭ обычно сопровождается формированием спаечного процесса и нарушает анатомическую архитектуру малого таза, в связи с чем хирургическое лечение ГИЭ сопряжено с техническими сложностями и высоким риском повреждения соседних органов [8].

В настоящее время хирургическое лечение и гормональная терапия недостаточно эффективны ввиду высокой частоты рецидивов.

Неудача хирургического лечения может частично объясняться неоднородностью эндометриоза, но она также коррелирует с такими факторами, как хирургический опыт, сложность каждого случая и анатомическое расположение эндометриоидных имплантов. Хирургическое лечение пациенток с эндометриозом часто сочетается с последующим гормональным лечением, что также является спорным.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению больных эндометриозом (2020 г.) гормональная терапия может быть использована в качестве эмпирической при лечении пациенток с симптомами, свидетельствующими о высокой вероятности наличия эндометриоза без кистозных (овариальных) форм, а также в качестве противорецидивной терапии после лапароскопического удаления видимых очагов эндометриоза [9].

Цель исследования – проведение анализа частоты рецидивов эндометриоза после хирургического лечения пациенток с глубоким эндометриозом.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезней 90 пациенток, прошедших оперативное лечение в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Первую группу (основная) составили 70 женщин с эндометриозом: 20 – с ПЭ и 50 – с ГИЭ. В зависимости от локализации эндометриоидных инфильтратов больных ГИЭ в свою очередь разделили на 2 подгруппы: 20 пациенток с ретроцервикальным эндометриозом (РЦЭ) без поражения кишки и 30 – КРЭ. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 20 женщин без эндометриоза, обратившиеся по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия (ТПФБ), обусловленного спаечным процессом в малом тазу.

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Русейкин Николай Сергеевич – зав. каф. нормальной физиологии и патологической физиологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский МГУ им. Н.П. Огарева»

Смольнова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: smoltat@list.ru

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Nikolai S. Ruseikin – Department Head, Ogarev Mordovia State University

Tatiana Iu. Smolnova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: smoltat@list.ru

Критерии включения: возраст пациенток 19–45 лет, наличие гистологически подтвержденного эндометриоза, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст женщин моложе 19 и старше 45 лет, наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и онкопатологии.

Осуществлена оценка предъявляемых жалоб, соматического и гинекологического анамнеза, также проводилось углубленное изучение анамнестических данных (ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза и гормональной терапии в анамнезе) у изучаемой когорты пациенток. Кроме того, обработали результаты лабораторных методов исследования, произведенные на дооперационном этапе, включая сывороточный уровень онкомаркеров СА-125 и СА 19-9.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 9 и MS Office Excel, результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения. При ненормальном распределении данных определялись медианы с интерквартильным размахом, для оценки различий в группах применялись методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни). Анализ качественных переменных производился с вычислением частот и долей (в процентах). Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток основной группы составлял $35,38 \pm 1,3$ года (в диапазоне от 23 до 45 лет). При сравнительном анализе с возрастом женщин без эндометриоза не определено различий ($32,4 \pm 1,3$ года против $32,8 \pm 5,35$ года, $p = 0,5744$). Индекс массы тела (ИМТ) последних составил $22,8 \pm 3,28$ кг/м² и колебался от 18 до 30 кг/м². При сопоставлении данного показателя с группой пациенток без эндометриоза не выявили значимых различий.

При анализе перенесенных соматических заболеваний в анамнезе у женщин основной группы наиболее часто встречались детские инфекции. Различий в указанных показателях в группах и подгруппах не обнаружено.

Среди сопутствующей соматической патологии у пациенток с эндометриозом преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, что встречалось значимо чаще, чем у пациенток без эндометриоза (70% против 45%; $p = 0,0002$). В подгруппах женщин с эндометриозом указанный показатель не различался.

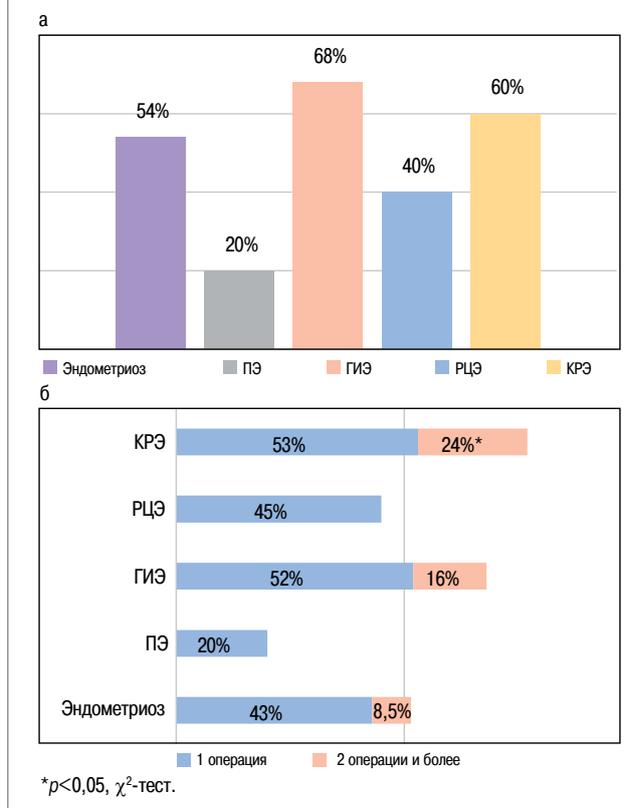
На следующем этапе произведен анализ ранее выполненных оперативных вмешательств по поводу эндометриоза. Итоги показали, что практически 1/2 (46%) пациенток основной группы имели оперативные вмешательства в анамнезе по поводу эндометриоза. У пациенток с ГИЭ операций произошло значимо больше по сравнению с группой с ПЭ – 56% против 20% соответственно; $p = 0,0012$ (рис. 1, а). Притом почти у каждой 4-й (24%) женщины с КРЭ было 2 оперативных вмешательства в анамнезе и более, что значимо чаще по сравнению с другими группами; $p < 0,05$ (рис. 1, б).

Практически все операции выполнили лапароскопическим доступом (97%). Значимых различий в частоте операций лапаротомического доступа в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Из группы женщин с ГИЭ авторы сформировали 2 подгруппы: 1-я – пациентки, не имевшие в анамнезе предшествующего

Рис. 1. Операции по поводу эндометриоза в анамнезе пациенток основной группы (а) и частота выполненных операций (б).

Fig. 1. Surgery for endometriosis in the anamnesis of the patients in the main group (a) and the frequency of operations performed (b).



оперативного лечения по поводу эндометриоза (без рецидивов), 2-я – женщины, которых госпитализировали для повторного хирургического лечения эндометриоза (с рецидивами).

Анализ полученных данных показал, что больше 1/2 (68%) пациенток с ГИЭ уже имели оперативные вмешательства по поводу эндометриоза – 34 против 16 ($p = 0,0003$). Средний возраст женщин с рецидивами составил $35,56 \pm 4,705$ года и был значимо выше, чем у пациенток без них, – 35,56 года против 32,06 года ($p = 0,0203$); табл. 1. При сравнении ИМТ в подгруппах не выявили значимых различий. Также не отличался средний возраст наступления менархе. Нарушение полового созревания отмечено у 12% пациенток с ГИЭ (раннее менархе наблюдалось у 8%, позднее – 4%). Длительность менструального цикла больных ГИЭ варьировала от 19 до 38 дней, с медианой 28,0 дня без значимых различий в подгруппах. У пациенток с рецидивами значимо чаще наблюдались обильные менструации по сравнению с 1-й группой больных (48% против 19%; $p = 0,0273$). В подгруппе без рецидивов доля болезненных менструаций была значимо выше, чем в подгруппе с рецидивами (94% против 53%; $p = 0,0045$). Значимо низкий процент болезненных менструаций в подгруппе с предшествующими операциями объясняется тем, что клинические симптомы эндометриоза значительно уменьшаются после проведенного хирургического лечения.

Начало половой жизни в обеих подгруппах варьировало от 16 до 20 лет, с медианой 18 лет. Акушерский анамнез существенно не отличался в сравниваемых группах. В анамнезе обследованных женщин у 10 (63%) пациенток без рецидивов и у 21 (62%) с рецидивами отмечены самостоятельно наступившие беременности, которые завершились родами в 50 и 44% случаев соответственно. В подгруппе с рецидивами значимо

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-anamnestических данных пациенток с рецидивами эндометриоза и без них
Table 1. Comparative analysis of clinical and anamnestic data in patients with and without recurrent endometriosis

Параметры	Клинические подгруппы	ГИЭ, n=50	1-я группа (без рецидивов), n=16	2-я группа (рецидив), n=34	P
		1	2	3	
Возраст, лет		35,24±4,71	32,06±4,02	35,56±4,705	0,0203
ИМТ		21,00 (20,00–24,00)	21,00 (20,00–22,00)	20,00 (18,25–24,75)	0,3697
<i>Менструальная функция</i>					
Менархе, лет		12,82±1,47	12,57±1,34	12,97±1,52	0,4354
Раннее менархе, абс. (%)		4 (8)	1 (6)	3 (9)	
Позднее менархе, абс. (%)		2 (4)	–	2 (6)	
Длительность менструального цикла, сут		28,0 (26,0–28,0)	28,0 (27,0–28,0)	28,0 (26,0–28,0)	0,676
Продолжительность, сут		5,0 (5,0–6,2)	5,0 (5,0–5,0)	5,0 (5,0–6,2)	0,864
Обильные менструации, абс. (%)		27 (54)	5 (18,52)	22 (47,83)	0,0268
Болезненные менструации, абс. (%)		33 (66)	15 (93,7)	18 (53)	0,0045
<i>Репродуктивная функция</i>					
Начало половой жизни, лет		18,00 (16,75–20,00)	18,00 (16,75–20,00)	18,00 (17,00–19,00)	0,785
Не было беременностей, абс. (%)		19 (38)	6 (38)	13 (38,2)	0,647
Беременность в анамнезе, абс. (%)		21 (42)	10 (63)	21 (62)	0,656
Роды, абс. (%)		23 (46)	8 (50)	15 (44)	0,573
Неразвивающаяся беременность, абс. (%)		6 (12)	1 (6)	5 (15)	0,3907
Аборт, абс. (%)		4 (8)	–	4 (12)	–
Выкидыш, абс. (%)		4 (8)	1 (6)	3 (9)	0,643
Внематочная беременность, абс. (%)		1 (2)	–	1 (3)	–
<i>Гинекологические заболевания</i>					
Воспалительные заболевания органов малого таза, абс. (%)		8 (16)	4 (25)	4 (12)	0,2337
Патология шейки матки, абс. (%)		9 (18)	5 (31)	4 (12)	0,352
Полип эндометрия, абс. (%)		8 (16)	2 (12)	6 (18)	0,244
Миома матки, абс. (%)		10 (20)	2 (12)	8 (24)	0,3631
<i>Экстрагенитальные заболевания</i>					
Заболевания органов зрения, абс. (%)		6 (12)	2 (12)	4 (12)	0,855
Заболевания ЖКТ, абс. (%)		7 (14)	1 (6)	6 (18)	0,433
Заболевания эндокринной системы, абс. (%)		3 (6)	–	3 (9)	–
Заболевания молочных желез, абс. (%)		4 (8)	–	4 (12)	–
Заболевания мочевыделительной системы, абс. (%)		5 (10)	2 (12)	3 (9)	0,242
Инфекционные заболевания, абс. (%)		9 (18)	6 (38)	3 (9)	0,0138

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; абсолютное число пациенток (%); тест Манна-Уитни; χ^2 -тест.

чаще преобладали прервавшиеся беременности (аборты) – 12,0% по сравнению с женщинами без рецидивов эндометриоза.

При анализе перенесенных соматических заболеваний у пациенток без рецидивов эндометриоза значимо часто встречались детские инфекции (корь, краснуха, ветряная оспа) по сравнению со 2-й группой ($p=0,0138$). Известно, что инфекционно-токсические заболевания оказывают опосредованное повреждающее действие на репродуктивную систему, снижая устойчивость организма к различным патогенным факторам и создавая фон для развития стойких метаболических нарушений (см. табл. 1) [10].

Среди хронической соматической патологии, имеющейся у пациенток с рецидивами эндометриоза, отмечена высокая доля заболеваний ЖКТ, что, возможно, тоже играет роль в формировании эндометриоза. Ведь известно, что слизистая желудка и кишечника способна синтезировать биологически активные вещества и гормональные соединения, инактивировать микробные и химические токсины и также принимать участие в обеспечении иммунного ответа. В этой связи хронические заболевания органов ЖКТ сопровождаются замедлением метаболизма, что в свою очередь провоцирует пролиферативные изменения в органах-мишенях, в том числе в экстрагенитальных эндометриозных очагах [10].

Среди сопутствующей гинекологической патологии в анамнезе пациенток с ГИЭ отмечены воспалительные забо-

левания органов малого таза (16%), патология шейки матки (18%), полип эндометрия (16%) и миома матки (20%).

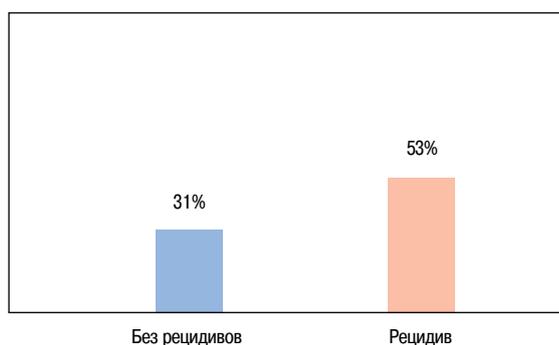
В структуре объема оперативного вмешательства иссечение и коагуляция очагов эндометриоза отмечены у 29% пациенток, резекция яичника – 45%. Особого внимания заслуживает повторная колоректальная хирургия. У 6,67% больных ГИЭ в анамнезе уже произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что указывало на рецидив КРЭ. Временной интервал от последнего оперативного лечения до настоящей госпитализации представлен следующим образом: в 33% случаев – от 1 до 2 лет, 40% – от 3 до 5 лет, 27% – больше 5 лет.

Согласно алгоритму исследования проведен анализ получаемой гормональной терапии у пациенток с ГИЭ. Выявлено, что каждая вторая пациентка с рецидивами (18/53%) после оперативного лечения получала гормональную терапию с целью возможности предотвращения рецидивирования эндометриоза и каждая третья 1-й группы (5/31%) – с целью профилактики прогрессирования заболевания (рис. 2). Значимых различий по частоте гормонотерапии в анамнезе в исследуемых группах не выявили.

Пациентки получали в основном гестагены (диеногест), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (Бусерелин, Золадекс) и комбинированные оральные контрацептивы. В 1 и 2-й группе прием гормональных препаратов приходился на

Рис. 2. Прием гормональных препаратов в анамнезе исследуемых подгрупп.

Fig. 2. Hormonal medication intake in the anamnesis of the studied subgroups.



активный репродуктивный период жизни ($35,6 \pm 3,98$ года) на протяжении $2,1 \pm 1,5$ и $2,4 \pm 1,02$ года соответственно ($p > 0,05$).

На следующем этапе авторы проанализировали дооперационные сывороточные уровни СА-125 и СА 19-9 пациенток исследуемых групп. Известно, что уровень онкомаркеров СА-125 и СА 19-9 является индикатором многих злокачественных процессов, в том числе и муцинозного рака яичников, повышается при эндометриозе со значительным снижением во время терапии по сравнению с базовыми уровнями до лечения. Также содержание СА-125 в сыворотке хорошо коррелирует со степенью тяжести эндометриоза.

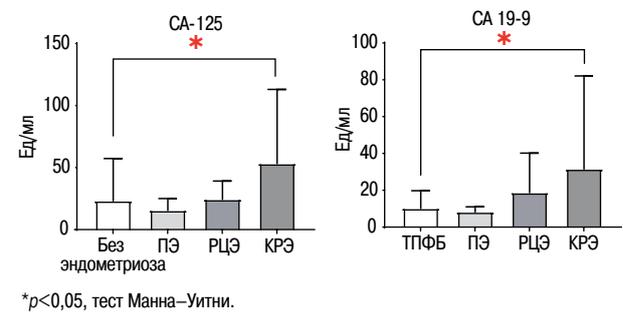
По результатам нашего исследования, отмечалось повышение уровня СА-125 и СА 19-9 в сыворотке крови у пациенток с ГИЭ. При этом в группе с КРЭ отмечено значимое повышение уровня СА-125 по сравнению с группой с ПЭ ($p = 0,0013$), ТПФБ ($p = 0,0002$). В группе с ПЭ уровень СА-125 и СА 19-9 значимо не отличался по сравнению с женщинами без эндометриоза (рис. 3).

Сывороточный уровень СА-125 выше порогового значения (>35 Ед/мл) был почти у 1/2 (43%) пациенток с КРЭ, что значимо больше по сравнению с группой без эндометриоза ($p = 0,0115$); табл. 2. В группах женщин с ПЭ, РЦЭ и без эндометриоза уровень СА-125 находился в пределах порогового значения. Сывороточный СА 19-9 свыше порогового значения отмечался у 10% пациенток с РЦЭ, 16,7% – КРЭ, 20% – РЭ, не выявили статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$); см. табл. 2.

Проведен корреляционный анализ уровней СА-125 и СА 19-9 с рецидивированием эндометриоза, клиническими признаками, лапароскопическими данными. По результатам данного анализа, выявлено, что повышенный уровень

Рис. 3. Сывороточные уровни СА-125 (а) и СА 19-9 (б) у пациенток исследуемых групп.

Fig. 3. Serum CA-125 (a) and CA 19-9 (b) levels in the patients of the study groups.



СА-125 и СА 19-9 хорошо коррелировал с более высокой частотой рецидивов эндометриоидных кист яичников и наружно-генитального эндометриоза – НГЭ ($p < 0,05$). Увеличенный уровень СА-125 статистически значимо коррелировал с размерами очагов ГИЭ ($p = 0,022$, $p = 0,0172$). Не наблюдалось значительной корреляции между уровнем СА 19-9 в сыворотке и размерами эндометриоидных поражений ($p > 0,05$); табл. 3.

Оценку диагностической ценности СА-125 и СА 19-9 у пациенток с ГИЭ провели на основании ROC-анализа. По его результатам для определения уровня лучшая точка отсечения составила 22 Ед/мл (чувствительность – 79,2%, специфичность – 63,2%; 95% ДИ 0,6796–0,9302).

ROC-анализ показал, что площадь под кривой ROC (AUC) у больных ГИЭ для СА-125 составила 79,2% ($p = 0,0013$), СА 19-9 – 72,1% (рис. 4).

По результатам ROC-анализа, чувствительность метода определения уровня СА-125 при ГИЭ достигает 79 и 72% соответственно. Сывороточный уровень СА 19-9 при эндометриозе остается в пределах референсных значений, но при этом статистически значимо выше по сравнению с уровнем у женщин без эндометриоза.

Обсуждение

Наиболее тяжелой формой эндометриоза является ГИЭ, при котором наблюдается прорастание эндометриоидных очагов в подлежащие органы и ткани, зачастую сопровождающееся нарушением функции пораженных смежных органов. Разными авторами отмечается, что среди всевозможных форм эндометриоза наблюдается наиболее агрессивное течение ГИЭ [11].

Значимым фактором, свидетельствующим о тяжести течения эндометриоза и оказывающим влияние на качество жизни пациенток с инфильтративными формами, является

Таблица 2. Уровень СА-125 и СА 19-9 в сыворотке крови исследуемых пациенток и процент пациентов с аномально повышенными значениями

Table 2. Serum CA-125 and CA 19-9 levels in the patients studied and percentage of patients with abnormally elevated levels

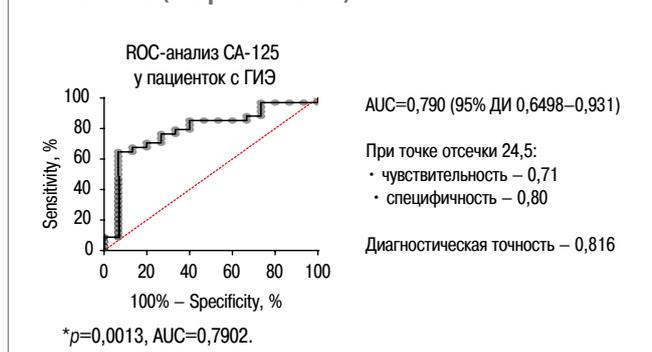
Показатели	Клинические группы	ГИЭ				p
		ПЭ (n=20)	РЦЭ (n=20)	КРЭ (n=30)	Без эндометриоза, ТПФБ (n=20)	
		1	2	3	4	
СА-125, Ед/мл (0–35)		11,09 (8,240–28,69)	25,92 (10,30 32,74)	36,04 (22,66–47,16)	12,75 (9,580–23,26)	$p_{1,3}=0,0013$ $p_{3,4}=0,0002$
Процент пациентов с СА-125>35,0 Ед/мл		0	0	43,0	0	$p_{3,5}=0,0115$
СА 19-9, Ед/мл (0–37)		7,680 (5,740–11,05)	12,00 (7,875–18,13)	14,33 (9,005–23,09)	6,950 (4,900–12,44)	$p_{1,3}=0,0162$ $p_{3,4}=0,0120$
Процент пациентов с СА 19-9>37,0 Ед/мл		0	0	0	0	

Примечание. Данные представлены как медиана, 25–75-й перцентиль; тест Манна–Уитни; χ^2 -тест.

Таблица 3. Распределение средних уровней СА-125 и СА19-9 в сыворотке крови в зависимости от наличия рецидива, клинических признаков эндометриоза и лапароскопических данных пациенток с эндометриозом**Table 3. Distribution of mean serum CA-125 and CA19-9 levels according to the presence of recurrence, clinical signs of endometriosis and laparoscopic findings in patients with endometriosis**

Пациентки с эндометриозом (n=70)	Пациенты, абс. (%)	Уровень СА-125, Ед/мл	p	Уровень СА 19-9, Ед/мл	p
<i>Рецидивы в анамнезе</i>					
Рецидив НГЭ	17 (21,25)	40,8±23,8	0,7458	8,47±9,24	0,6291
Рецидив эндометриомы яичников	11 (15,7)	65,4±13,2	0,0217	14,52±2,75	0,0737
Рецидив ГИЭ	6 (8,6)	85,6±21,3	0,0136	13,21±1,34	0,0236
<i>Интраоперационные данные</i>					
Отсутствие спаек	28 (40)	32,1±25,17	0,7295	6,921±2,82	0,6348
Спаечный процесс 1–2-й степени	24 (34,2)	36,8±29,2	0,5731	7,483±3,23	0,8274
Спаечный процесс 3–4-й степени	18 (25,7)	46,3±17,5	0,3820	8,824±2,45	0,9573
<i>Размер очага</i>					
Менее 3 см	43 (61,4)	45,24±23,47	0,8356	8,264±3,24	0,3744
3–5 см	13 (18,6)	65,96±23,45	0,02175	9,28±1,393	0,2843
Более 5 см	22 (31,4)	89,56±45,35	0,0172	9,937±3,23	0,2484

Примечание. Данные представлены как абсолютное число пациенток (%); χ^2 -тест; медиана, 25–75-й процентиль; тест Манна–Уитни.

Рис. 4. ROC-анализ уровня СА-125 у пациенток с КРЭ (полная оценка).**Fig. 4. ROC analysis of CA-125 levels in patients with colorectal endometriosis (complete estimate).**

кратность ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза. По данным I. Selçuk и соавт. (2013 г.) отмечается, что общая частота рецидивов эндометриоза после проведенного оперативного лечения достигает до 67% [12]. По нашим данным, 45,7% пациенток с эндометриозом имели в анамнезе оперативные вмешательства по поводу эндометриоза. В группе с ГИЭ доля рецидива эндометриоза составила больше 1/2 (68%) пациенток. Рецидив эндометриоза кишки наблюдается и после предшествующей колоректальной хирургии. Так, С. Meuleman и соавт. (2011 г.) отмечают рецидив эндометриоза после резекции кишки в 4,7–25% случаев [13]. В нашем исследовании у 7% пациенток с ГИЭ в анамнезе уже произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что сопоставимо с данными литературы.

S. Guo (2009 г.) в своем исследовании продемонстрировал, что риск рецидива эндометриоза увеличивается, если поражения не удалили полностью во время предыдущей операции, и что рецидив имеет тенденцию возникать в том же месте [14]. Неудача хирургического лечения может частично объясняться неоднородностью эндометриоза, но она также коррелирует с такими факторами, как хирургический опыт, сложность каждого случая и анатомическое расположение эндометриоидных имплантов. Хирургическое лечение пациенток с эндометриозом часто сочетается с последующим гормональным лечением, что также является спорным.

Анализ ряда исследований показал, что частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения составляет 15–21% – через 1–2 года, 36–47% – через 5 лет и 50–55% – через 5–7 лет [10]. По результатам данных нашего исследования, временной интервал от последнего оперативного лечения до настоящей госпитализации в основном (40%) составил от 3 до 5 лет.

А.В. Борисова и соавт. (2018 г.) в своем когортном исследовании отмечают, что своевременное назначение гормональных препаратов (агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов или диеногеста 2 мг) на послеоперационном этапе ассоциировано с минимальным количеством или полным отсутствием рецидивов НГЭ [15]. А. Yamanaka и соавт. (2017 г.) в своей работе выявили низкий процент (5,0%) рецидивирования эндометриоза у пациенток с ГИЭ, получавших послеоперационное гормональное лечение [16]. В нашем исследовании при анализе приема гормональных препаратов большинство пациенток с эндометриозом (56%) после предыдущих оперативных вмешательств получали гормональную терапию, но даже комбинация хирургического лечения с последующей медикаментозной терапией недостаточно влияет на рост резидуальных (остаточных) эндометриоидных имплантов. Кроме этого, 54% пациенток с ГИЭ без предшествующих операций в анамнезе получали гормональную терапию с целью профилактики прогрессирования заболевания (эмпирическая терапия).

Диагностическим критерием эндометриоза является определение молекулярных маркеров, среди которых наиболее распространенными в клинической практике является повышение уровня онкомаркеров СА-125 и СА 19-9. М. Hirsch и соавт. (2016 г.) утверждают, что уровень СА-125, составляющий больше 30 Ед/мл, является высокопрогнозирующим фактором эндометриоза у пациентов с симптомами боли и/или бесплодием [17]. По результатам проведенного авторами статьи ROC-анализа, чувствительность и специфичность метода составила 71 и 80% соответственно. Полученные итоги наиболее согласуются с данными G. Dunselman и соавт. (2014 г.), которые в своем метаанализе пришли к выводу, что эндометриоз может присутствовать, несмотря на нормальный уровень СА-125 (менее 35 МЕ/мл) [18].

Также провели оценку предоперационного уровня СА 19-9 являющегося индикатором степени тяжести эндометриоза. Как утверждают L. Fiala и соавт. (2018 г.), признаки, симптомы и маркеры эндометриоза плохо коррелируют со степенью тя-

жести заболевания [19]. В отличие от этого в нашем исследовании предоперационный уровень предоперационный уровень СА-125 и СА 19-9 повышался по мере степени поражений эндометриозом. Кроме того, у 50% пациенток с поражением кишки отмечен уровень свыше 35 Ед/мл, тогда как данный показатель отсутствовал у женщин с ПЭ и РЦЭ. Точно такая же динамика повышения наблюдалась и в уровнях СА 19-9, где медиана СА 19-9 у пациенток с КРЭ составила 12,0 Ед/мл, что значимо выше по сравнению с уровнем у женщин с ПЭ (12,0 Ед/мл против 7,7 Ед/мл; $p=0,0162$). Полученные данные согласуются с результатами исследования E. Somigliana и соавт. (2004 г.), которые утверждают, что уровень СА 19-9 является полезным маркером для определения степени тяжести эндометриоза [20].

Заключение

Все изложенное доказывает немалое клиническое значение онкомаркеров при эндометриозе, однако при этом сохраняется потребность в разработке неинвазивного теста для пациентов с эндометриозом. Также в настоящее время не существует удовлетворительной терапии для всех пациентов с эндометриозом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания №12-А21.

Funding. The study was carried out as a part of the state assignment №12-А21.

Литература/References

1. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в РФ в 2018 г. М.: Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения. Минздрав РФ, 2019 [Key performance indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2018. Moscow: Department of medical care for children and obstetric services. Ministry of Health of the Russian Federation, 2019 (in Russian)].
2. Acien P, Velasco I. Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:242149. DOI:10.1155/2013/242149
3. Адамян Л.В. Эндометриозы. Под ред. Л.В. Адамян, В.И. Кулакова. М.: Медицина, 1998 [Adamyan LV. Endometriosis. Ed. LV Adamyan, VI Kulakova. Moscow: Meditsina, 1998 (in Russian)].
4. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
5. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020; с. 14 [Endometriosis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020; p. 14 (in Russian)].
6. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2002;3:103-11 (in Russian)].
7. Protopapas A, Grigoriadis T, Athanasiou S. Total Laparoscopic Hysterectomy in Patients with Deep Infiltrative Endometriosis: How Different is it, or should be, from the Standard Procedure? *Clinics in Surgery.* 2018;3:1-7.
8. Ceccaroni M, Roviglione G, Mautone D, Clarizia R. Anatomical landmarks in deep endometriosis surgery. In: *Minimally Invasive Gynecology.* Springer. 2018: p. 45-59.
9. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Дурнова А.О., и др. Комбинированная терапия распространенных форм генитального эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;62(1):64-70 [Iarmolinskaia MI, Molotkov AS, Durnova AO, et al. Kombinirovannaiia terapiia rasprostranennykh form genital'nogo endometrioza s primeneniem ingibitorov aromatazy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2013;62(1):64-70 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD62164-70
10. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Зяблова М.Е. Рецидивы эндометриозных кист: факторы риска и профилактика. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология.* 2016;1(14):18-22 [Kachalina TS, Zinovev AN, Ziablova ME. Retsidivy endometrioidnykh kist: faktory riska i profilaktika. *Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;1(14):18-22 (in Russian)].
11. Acien P, Velasco I. Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:242149.
12. Selçuk I, Bozdağ G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(2):98-103.
13. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update.* 2011;17(3):311-26.
14. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):441-61.
15. Борисова А.В., Козаченко А.В., Франкевич В.Е., и др. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование. *Медицинский совет.* 2018;7:32-8 [Borisova AV, Kozachenko AV, Frankevich VE, et al. Faktory riska razvitiia retsidiva naruzhnogo genital'nogo endometrioza posle operativnogo lecheniia: prospektivnoe kogortnoe issledovanie. *Meditsinskii sovet.* 2018;7:32-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-7-32-38
16. Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;216:51-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.07.014
17. Hirsch M, Duffy JMN, Deguarda CS, et al. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:102-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.12.002
18. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457
19. Fiala L, Bob P, Raboch J. Oncological markers CA-125, CA 19-9 and endometriosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(51):e13759.
20. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1871-6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, Р.Е. Орехов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии диеногестом в течение 24 нед у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, резистентной к хирургическому лечению.

Материалы и методы. В исследование включены 126 пациенток в возрасте 33–40 лет с подтвержденным при лапароскопии и морфологическом исследовании наружным генитальным эндометриозом – НГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N80.1, 80.2, 80.3, 80.4) и с тазовой болью, возникшей через 3–6 мес после хирургического лечения НГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N94.8 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»). Участницы стратифицированы на 3 группы в зависимости от степени выраженности болевого синдрома по вербальной рейтинговой шкале (Verbal Analog Scale – VAS). В 1-ю группу включены пациентки с оценкой боли по VAS 10–40 мм, во 2-ю – 41–70 мм, в 3-ю – более 71 мм. Пациенткам всех 3 групп назначен препарат диеногест (Зафрилл[®], Гедон Рихтер, по 2 мг/сут) курсом 24 нед (согласно действующей инструкции к препарату). Наблюдение и оценку результатов лечения проводили в течение 6 мес. Дизайн исследования: проспективное, наблюдательное, сравнительное исследование.

Результаты. По всем шкалам (Biberoglu & Behrman Scale, Numeral Rating Scale, VAS) в каждой из групп через 3 и 6 мес после начала терапии отмечено стабильное статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома ($p < 0,01$). В результате лечения показатели сексуальной функции, оцененной по шкале опросника Female Sexual Function Index, во всех 3 группах статистически значимо улучшились ($p < 0,01$). Согласно опроснику качества жизни при эндометриозе (Endometriosis Health Profile), анализируемые показатели статистически значимо улучшились у всех участниц исследования ($p < 0,01$).

Заключение. Диеногест – эффективный и безопасный метод терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. Прием диеногеста в течение 24 нед обеспечивает эффективное купирование болевого синдрома, позволяет облегчить симптомы заболевания, а также улучшить качество жизни и сексуальное функционирование.

Ключевые слова: эндометриоз, тазовая боль, диеногест, качество жизни

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. Гинекология. 2021; 23 (4): 314–323. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097

ORIGINAL ARTICLE

The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinsky, Roman E. Orekhov

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the efficacy and safety of 24-week therapy with dienogest in patients with endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment.

Materials and methods. The study included 126 patients aged 33–40 years with external genital endometriosis (EGE) confirmed by laparoscopy and morphological examination (International classification of diseases, 10th revision [ICD-10] – N80.1, 80.2, 80.3, 80.4) and with pelvic pain that occurred in 3–6 months after surgical treatment of EGE (ICD-10 – N94.8 "Pain and other conditions associated with female genital organs and menstrual cycle"). The participants were stratified into 3 groups by pain syndrome severity according to the Verbal Analog Scale (VAS). The group-1 included patients with 10–40 mm, the group-2 – with 41–70 mm, and the group-3 – with more than 71 mm pain score according to VAS. Patients of all 3 groups were prescribed the denogest (Zafrilla[®], Gedeon Richter, 2 mg/day) for 24 weeks (according to the current pack insert). Follow-up and assessment of treatment outcomes were carried out over 6 months. Study design: prospective, observational, comparative study.

Results. In 3 and 6 months after the start of therapy, there was a stable statistically significant decrease in pain syndrome severity by all scales (Biberoglu & Behrman Scale, Numeral Rating Scale, VAS) in each of the groups ($p < 0.01$). In all 3 groups, treatment led to an improvement in sexual function, assessed with the Female Sexual Function Index scale, in 3 and 6 months after the start of therapy ($p < 0.01$). According to the quality of life in endometriosis (Endometriosis Health Profile) questionnaire, the analyzed indicators significantly improved in all study participants ($p < 0.01$).

Conclusion. Dienogest is an effective and safe method for the treatment of endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. Treatment with dienogest for 24 weeks effectively relieves pain, improves symptoms, and improves quality of life and sexual functioning.

Key words: endometriosis, pelvic pain, dienogest, quality of life

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. Gynecology. 2021; 23 (4): 314–323. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhovv@ya.ru

[✉] **Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University)

Roman E. Orekhov – Assistant of Professor, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: romanorekhovv@ya.ru

Актуальность

Хроническая тазовая боль (ХТБ) широко распространена у женщин репродуктивного возраста. Она значительно снижает качество жизни и работоспособность. Согласно определению, принятому в большинстве популяционных исследований, ХТБ – это «циклическая или нециклическая боль в нижней части живота продолжительностью не менее 6 мес, которая не связана с беременностью и не связана исключительно с дисменореей или диспареунией». Это определение согласуется с определением, принятым Королевским колледжем акушеров и гинекологов [1]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к сокращению срока, необходимого для определения боли как хронической. Например, в обзоре 2021 г. к ХТБ уже относят постоянную (прогрессирующую) боль, существующую не менее 3 мес, а также ассоциированную с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными последствиями [2]. ХТБ может быть проявлением урологических, гинекологических, неврологических и психологических нарушений, заболеваний желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата. Часто она возникает в результате воздействия комбинации различных факторов риска и более чем одного провоцирующего фактора [3, 4]. Одна из наиболее частых причин ХТБ – эндометриоз [5].

Эндометриоз – хроническое доброкачественное гормонально зависимое заболевание, приводящее в том числе к ХТБ, дисменорее и диспареунии, часто рецидивирующее, особенно после хирургического лечения [6, 7]. В настоящее время этиология эндометриоза остается предметом дискуссий. Многие женщины с эндометриозом испытывают длительную изнуряющую боль с периодически возникающими симптомами, такими как дисменорея и диспареуния, что ухудшает качество жизни и снижает работоспособность [8]. Течение эндометриоза очень вариабельно и трудно предсказуемо для каждой пациентки, однако у большинства эндометриоз стабильно прогрессирует с течением времени, что при отсутствии эффективного лечения сопровождается ухудшением симптомов [9].

Пациентки с эндометриозом и выраженным болевым синдромом обычно нуждаются в длительном лечении, которое позволяет уменьшить выраженность боли и поддерживать приемлемое качество жизни в долгосрочной перспективе [10]. В действующих мировых и отечественных клинических рекомендациях регламентированы хирургическое удаление эндометриодных очагов, неспецифические обезболивающие средства и гормональная терапия [7, 11, 12]. Хирургическое вмешательство (обычно лапароскопическое) у многих пациенток позволяет преодолеть болевой синдром, но эндометриодные гетеротопии часто рецидивируют (до 40–50% в течение 5 лет) [7, 11]. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов широко распространено, однако средства этой группы не влияют на этиопатогенез и, следовательно, на течение заболевания, а в долгосрочной перспективе их прием ассоциирован со значительными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [12].

Этиология эндометриоза многокомпонентна, до конца не изучена и активно исследуется в настоящее время, но связь этого заболевания с локальным повышением концентрации эстрадиола установлена [13]. Следовательно, гормональные препараты, нивелирующие избыточное влияние эстрогенов, способны уменьшить размеры эндометриодных очагов и, как результат, купировать болевой синдром [13]. Клинические рекомендации Минздрава России 2020 г. по лечению эндометриоза регламентируют назначение комбинирован-

ных оральных контрацептивов, прогестинов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Длительное использование аГнРГ ассоциировано с симптомами депривации эстрогена и потерей минеральной плотности костной ткани, что ограничивает длительное применение препаратов этой группы, особенно молодыми женщинами и подростками, у которых не достигнута максимальная плотность костной ткани [14]. Для снижения гипострогенных побочных эффектов аГнРГ дополнительно может быть назначена терапия эстрогенами, но доказательства эффективности подобных схем ограничены [13, 14].

Из группы прогестинов для лечения эндометриоза одобрены диенгест, медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон, ципротерона ацетат и левоноргестрел (в составе внутриматочной системы) [13, 15]. Эти препараты демонстрируют клиническую эффективность, однако для каждого из них характерны нежелательные действия (такие как нерегулярные менструальные циклы, увеличение массы тела, масталгия и неблагоприятное влияние на минеральную плотность костной ткани) [13, 16].

Диенгест – это пероральный прогестин, который специально разработан и изучен для лечения эндометриоза [13]. В исследованиях диенгест продемонстрировал мощное прогестагенное влияние в сочетании с умеренным эстроген-супрессивным действием, а также противовоспалительный, антипролиферативный и антиангиогенный эффекты, которые обеспечивают эффективное торможение роста эндометриодных гетеротопий [17–23]. Результаты клинических исследований, проведенных в Европе и Японии, показывают, что диенгест в терапевтической дозе 2 мг/сут действительно купирует боль при эндометриозе, значительно превосходя плацебо и аГнРГ, имея преимущества по безопасности (по сравнению с аГнРГ) в связи с умеренным гипострогенным действием [24–28]. На российский фармакологический рынок недавно поступил новый вариант диенгеста под названием Зафрилл® (Гедеон Рихтер). Этот препарат характеризуется высоким уровнем биоэквивалентности по всем фармакинетическим параметрам, достигающей 95–99%, хорошей степенью очистки, удобной упаковкой. Хороший профиль безопасности и переносимости Зафриллы обеспечивает высокую комплаентность лекарства.

С целью изучения безопасности и эффективности длительного лечения диенгестом (Зафрилл®) пациенток с ХТБ, ассоциированной с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), в период с июня 2020 по июль 2021 г. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор В.Е. Радзинский) проведено 24-недельное проспективное наблюдательное сравнительное исследование.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность длительного использования диенгеста у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, резистентной к хирургическому лечению.

Материалы и методы

Для исследования отобраны 163 пациентки с лапароскопически и морфологически подтвержденным НГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N80.1, 80.2, 80.3, 80.4) и тазовой болью, возникшей через 3–6 мес после хирургического лечения НГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N94.8 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»). Из 163 женщин 37

не соответствовали критериям включения. Таким образом, в исследовании приняли участие 126 пациенток в возрасте 33–40 лет. В зависимости от степени выраженности болевого синдрома, который оценивали по вербальной рейтинговой шкале (Verbal Analog Scale – VAS), участницы стратифицированы на 3 группы. В 1-ю группу включили пациенток с оценкой боли по VAS 10–40 мм (n=41); во 2-ю – 41–70 мм (n=43); в 3-ю – более 71 мм (n=42). Участницам всех 3 групп назначен диенгест (Зафрилл®) в ежедневной дозе 2 мг. Длительность курса лечения и наблюдения составила 24 нед (согласно инструкции по медицинскому применению препарата), после чего оценивали результат терапии.

Критерии включения:

- репродуктивный возраст;
- диагноз НГЭ (N80.1, 80.2, 80.3, 80.4), подтвержденный при лапароскопии и морфологическом исследовании;
- факт наличия тазовой боли, возникшей через 3–6 мес после хирургического лечения НГЭ;
- отсутствие медикаментозного лечения после оперативного лечения НГЭ, в том числе гормональными препаратами;
- отсутствие противопоказаний для приема гормональных препаратов;
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- сочетание гинекологических заболеваний воспалительного и невоспалительного генеза, для которых характерна тазовая боль;
- варикозное расширение вен малого таза;
- нарушения гемокоагуляции;
- злокачественные опухоли;
- синдром болезненного мочевого пузыря;
- синдром раздраженного кишечника;
- различные системные заболевания соединительной ткани;
- миофасциальный болевой синдром;
- тазовая боль, вызванная неврологическими заболеваниями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата;
- психогенная боль;
- отсутствие морфологической верификации эндометриоза;
- несоблюдение рекомендаций;
- отказ от участия в исследовании.

Первоначальный гистологический диагноз НГЭ поставлен на основании результата морфологического исследования биоптатов, полученных при лапароскопическом вмешательстве. Также определены некоторые дополнительные лабораторные показатели для оценки общего состояния здоровья женщин (например, общий анализ крови, маркеры функции печени, липидный профиль и фибриноген).

В основу исследования положен анализ данных алгоритмического обследования и эффективности терапии женщин с тазовой болью, прооперированных по поводу НГЭ не более чем 3–6 мес назад, которые не получали медикаментозную терапию после хирургического лечения и обратились с рецидивом болевого синдрома.

Алгологический профиль и качество жизни пациенток с рецидивами тазовой боли после оперативного лечения НГЭ оценивали при помощи специальных опросников: Biberoglu & Behrman Scale (B&B), цифровой рейтинговой шкалы (Numeral Rating Scale – NRS), VAS, опросника качества жизни (Endometriosis Health Profile-30 – EHP-30).

1. По шкале B&B пациентки самостоятельно оценивали болевые ощущения, вызванные эндометриозом. Помимо стандартных вопросов, касающихся субъективных болевых ощущений, данная шкала учитывает результа-

ты гинекологического обследования, при котором врач акушер-гинеколог определял болезненность и статическую гипералгезию. Результат оценивали по шкале B&B по общей сумме баллов, на основании которых определяли степень тяжести ХТБ: как легкую при сумме 1–2 балла, среднюю – 3–5 баллов, тяжелую – 6–10 баллов, очень тяжелую – 11–15 баллов.

2. Интенсивность боли также оценивали в баллах (от 0 до 10) по методике субъективной алгологической оценки боли с помощью NRS, представляющей собой отрезок прямой линии длиной 10 см, с одной стороны которого (слева) находится точка отсчета (боль отсутствует, 0 баллов), а с другой (справа) – конечная точка отсчета (нестерпимая боль, 10 баллов).
3. Для количественной оценки диспареунии, дисменореи и ХТБ использовали VAS.
4. Качество жизни оценивали при помощи специализированного опросника качества жизни EHP-30, адаптированного для пациенток с эндометриозом. Этот опросник включал в себя 30 вопросов и оценивал следующие аспекты: болевой синдром, жизненная активность, эмоциональная составляющая, социальное функционирование, самооценка. Пациенткам предоставлялись следующие варианты ответов: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «всегда». Для сравнения результатов опроса до и во время лечения учитывали количество отрицательных ответов: чем их меньше, тем менее выраженными считали социальную дезадаптацию и ментальный дистресс.
5. Для оценки изменений сексуальной функции женщин в результате лечения и сравнения результатов применяли Индекс женской сексуальности (опросник Female Sexual Function Index – FSFI) – краткий многомерный инструмент и наиболее универсальный метод с доказанной эффективностью, используемый во многих исследованиях во всем мире. Опросник состоит из 19 вопросов, ответы на которые позволяют оценить основные области сексуальной функции: желание (2 вопроса), возбуждение (4 вопроса), лубрикацию (4 вопроса), оргазм (3 вопроса), удовлетворение (3 вопроса) и боль (3 вопроса). Максимальная оценка по каждой шкале составляет 6 баллов, а общая – 36 баллов. Снижение индекса женской сексуальной функции ниже 26,55 служит признаком сексуальной дисфункции.
6. COMPLAINTNESS оценивали по клинико-психологической тестовой методике, предназначенной для скринингового выявления больных с низкой приверженностью терапии (шкала Мориски–Грина). COMPLAINTNESS считали пациенток, набравших 4 балла; о недостаточной приверженности свидетельствовала оценка 3 балла, о некомплаентности – 2 балла и менее.

Демографические характеристики, результаты лечения и побочные эффекты регистрировали для каждой группы отдельно и сравнивали результаты с использованием критерия χ^2 и дисперсионного анализа ANOVA, где это уместно. Значения $p > 0,05$ считали статистически незначимыми, $p < 0,01$ – статистически значимыми для всех сравнений. Для управления данными и статистического анализа использовали версию SPSS 11.0.1 для Windows (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс).

Результаты

На момент начала лечения группы исследования статистически значимо не различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), возрасту менархе, гематологическим пока-

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики в 1, 2, 3-й группах (n=126)**Table 1. Clinical and medical history characteristics in group-1, group-2, and group-3 (n=126)**

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=42)	p*
Возраст, лет (ср±СО)	34,1±3,4	33,6±4,1	32,3±3,2	>0,05
ИМТ, кг/м ² (ср±СО)	22,9±3,1	23,1±2,8	21,2±2,4	>0,05
Возраст менархе (ср±СО)	13,74±1,33	13,51±1,41	13,81±1,72	>0,05
<i>R-AFS-стадия</i>				
I, абс. (%)	13 (31,7)	10 (23,3)	9 (21,4)	>0,05
II, абс. (%)	7 (17,0)	11 (25,6)	13 (30,9)	>0,05
III, абс. (%)	10 (24,4)	8 (18,6)	11 (35,5)	>0,05
IV, абс. (%)	11 (26,8)	14 (32,6)	9 (21,4)	>0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: *p – дисперсионный анализ не выявил различий между демографическими характеристиками изучаемых совокупностей всех 3 групп; здесь и далее в табл. 2–4: ср – среднее, СО – стандарт отклонения.

Таблица 2. Исходные общие клинические и биохимические лабораторные показатели крови в 1, 2, 3-й группах (n=126)**Table 2. Baseline general clinical and biochemical laboratory blood parameters in group-1, group-2, and group-3 (n=126)**

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=42)	p*
Эритроциты, 10 ¹² /л (ср±СО)	4,46±0,34	4,01±0,24	3,95±0,54	>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (ср±СО)	5,94±1,82	4,56±1,25	5,33±1,16	>0,05
Тромбоциты, г/л (ср±СО)	248,4±66,4	236,5±52,7	301,4±81,3	>0,05
Гемоглобин, г/л (ср±СО)	134±3,4	135±4,1	130±3,6	>0,05
АЛТ, ед/л (ср±СО)	17,6±4,6	17,4±4,7	16,9±3,1	>0,05
АСТ, ед/л (ср±СО)	18,5±2,7	17,7±7,6	15,9±9,2	>0,05
ЛПВП, ммоль/л (ср±СО)	1,22±0,22	1,21±0,17	1,31±0,27	>0,05
ЛПНП, ммоль/л (ср±СО)	2,7±0,53	2,2±0,24	2,1±0,85	>0,05
ТГ, ммоль/л (ср±СО)	2,0±0,27	1,9±0,23	2,1±0,53	>0,05
Фибриноген, г/л (ср±СО)	3,22±0,3	3,6±1,0	3,13±0,7	>0,05

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 3. Результаты алгологического мониторинга до лечения в 1, 2, 3-й группах**Table 3. Results of algological monitoring in group-1, group-2, and group-3 before treatment**

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=42)	p*
Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале B&B (ср±СО)	2,08±0,49	5,08±0,38	7,95±0,54	<0,001
Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале NRS (ср±СО)	2,94±1,82	5,46±0,54	7,33±0,61	<0,001
Средний балл интенсивности ХТБ по шкале выраженности боли VAS (ср±СО)	27,6±4,6	57,4±4,7	76,9±3,1	<0,001
Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале VAS, диспареуния (ср±СО)	21,5±8,7	48,07±11,09	73,6±5,3	<0,001
Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале VAS, дисменорея (ср±СО)	26,4±11,4	53,07±14,09	78,4±7,3	<0,001

*Изучаемые характеристики статистически значимо отличались между группами (p<0,01).

зателям функции печени, уровням липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и фибриногена (табл. 1, 2). В табл. 1 представлено также распределение больных по тяжести НГЭ в соответствии с классификацией эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS classification, 1998), что стало показанием для первоначального хирургического лечения. Статистически значимых различий между группами по распределению стадий НГЭ также не выявлено (p>0,05), что подтверждает отсутствие зависимости между стадией эндометриоза и интенсивностью боли.

В табл. 3 представлены результаты алгологического мониторинга участниц всех 3 групп до начала лечения. Выраженность болевого синдрома закономерно статистически значимо выше во 2 и 3-й группах, что соответствует критериям стратификации исследуемых групп.

В табл. 4 и на рис. 1–4 продемонстрирована динамика болевой симптоматики во всех изучаемых группах. По всем шкалам (B&B, NRS, VAS, диспареуния, дисменорея и ХТБ)

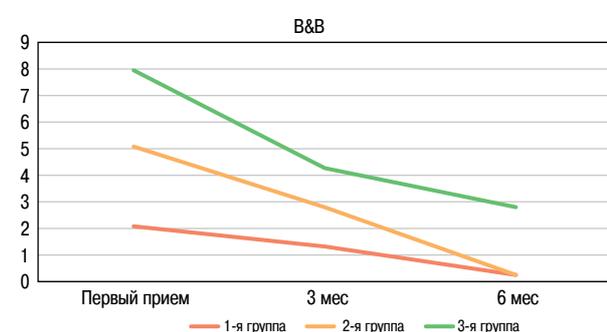
отмечено стабильное статистически значимое снижение среднего значения выраженности болевого синдрома во всех 3 группах через 3 и 6 мес после начала терапии, при этом в 1 и 2-й группах болевой синдром снизился до «незначительного» (в среднем в 1,6 раза) уже через 3 мес лечения. Полное купирование боли достигнуто к 5–6 мес терапии диеногестом. В 3-й группе терапия диеногестом обеспечила трансформацию болевого синдрома из «выраженного» в «средний» к 3-му месяцу лечения (в среднем в 2 раза), в «слабый» – к 6-му (в среднем в 3 раза по сравнению с показателями до назначения терапии).

Следующим этапом лечения стала оценка сексуально-го здоровья участниц по шкале FSFI. До лечения отмечено снижение всех показателей шкалы во всех 3 группах. Средний общий показатель сексуальной функции FSFI составлял 26 в 1-й группе, 24 – во 2-й, 19 – в 3-й группе, что свидетельствовало о наличии сексуальной дисфункции у всех включенных в исследование пациенток. Нарушения у пациенток 3-й группы более выраженные (статистически

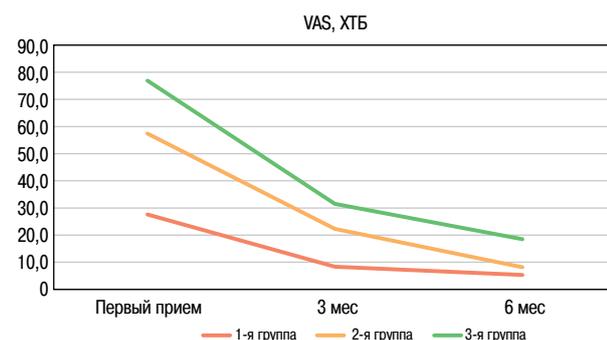
Таблица 4. Динамика алгологического мониторинга в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения**Table 4. Dynamics of algological monitoring in group-1, group-2, and group-3 during the treatment**

Шкала	До лечения			После 3 мес терапии			После 6 мес терапии			p*
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
V&B (ср±СО)	2,08±0,49	5,08±0,38	7,95±0,54	1,32±2,17	2,80±1,52	4,27±0,65	0,25±1,27	0,51±2,47	2,80±1,39	<0,001
NRS (ср±СО)	2,94±1,82	5,46±0,54	7,33±0,61	1,41±0,32	2,71±1,24	5,14±1,26	0,63±0,69	0,69±1,34	2,17±0,69	<0,001
VAS, ХТБ (ср±СО)	27,6±4,6	57,4±4,7	76,9±3,1	8,36±3,14	22,31±6,42	31,53±14,25	5,33±5,34	8,17±6,14	18,47±19,44	<0,001
VAS, диспареуния (ср±СО)	21,5±8,7	48,07±11,09	73,6±5,3	9,83±5,38	19,31±13,72	59,38±25,47	4,21±4,78	6,79±2,76	21,31±10,27	<0,001
VAS, дисменорея (ср±СО)	26,4±11,4	53,07±14,09	78,4±7,3	15,18±3,12	30,29±10,65	66,18±6,13	6,55±4,81	8,51±7,73	31,13±18,56	<0,001

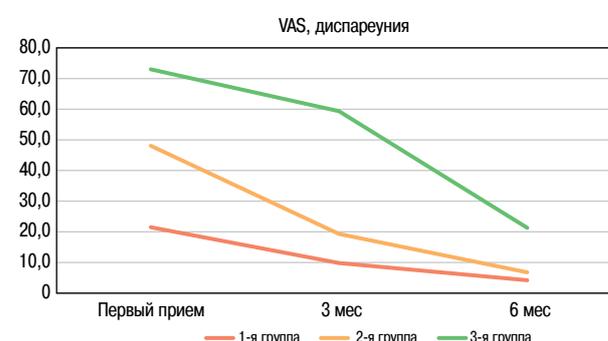
Примечание. Здесь и далее в табл. 4–6: *изучаемые характеристики статистически значимо отличались между группами и в каждой группе при сравнении характеристик в разные периоды времени ($p < 0,01$); I – 1-я группа, II – 2-я группа, III – 3-я группа.

Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома по шкале V&B в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.**Fig. 1. Dynamics of pain syndrome severity by the Biberoglu & Behrman scale in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**

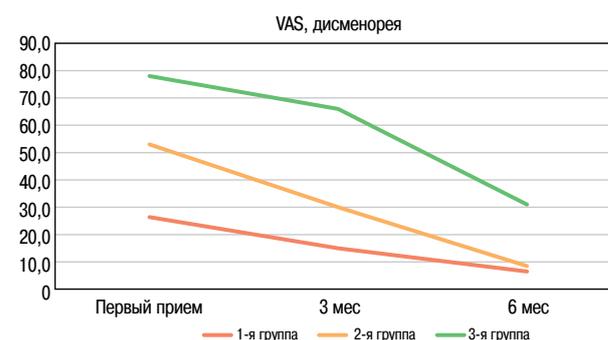
Примечание. Согласно шкале V&B отмечается выраженная алгологическая компенсация интенсивности болевого синдрома к 3-му месяцу терапии с полным купированием к 6 мес.

Рис. 2. Динамика выраженности ХТБ по шкале VAS в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.**Fig. 2. Dynamics of chronic pelvic pain severity by the VAS in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**

Примечание. Согласно шкале VAS установлено стабильное, статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома к 3-му месяцу терапии с полным купированием боли к 6 мес на фоне использования препарата диеногеста (Зафрилл®, Гедон Рихтер).

Рис. 3. Динамика выраженности диспареунии по шкале VAS в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.**Fig. 3. Dynamics of dyspareunia severity by the VAS in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**

Примечание. Позитивная алгологическая динамика наблюдалась по шкале VAS у пациенток, страдающих диспареунией на фоне эндометриоза. Установлено статистически значимое снижение выраженности диспареунии к 3-му месяцу терапии с полной компенсацией боли к 6 мес на фоне использования препарата диеногеста (Зафрилл®, Гедон Рихтер).

Рис. 4. Динамика выраженности дисменореи по шкале VAS в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.**Fig. 4. Dynamics of dysmenorrhea severity by the VAS in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**

Примечание. В ходе алгологического анализа, оцененного по шкале VAS, установлено стабильное, статистически значимое снижение выраженности дисменореи к 3-му месяцу терапии с полной компенсацией боли к 6 мес на фоне использования препарата Зафрилл®.

значимо) по всем показателям сексуального здоровья. В результате лечения в 1, 2 и 3-й группах все показатели шкалы FSFI улучшились ($p < 0,01$). Уже через 3 мес терапии диеногестом в 1 и 2-й группах (у 31 и 29 пациенток соответственно) общий показатель сексуальной функции FSFI повышен до среднего, что означало отсутствие признаков сексуальной дисфункции и свидетельствовало о восстановлении сексуального здоровья, а высокие показатели по всем шкалам сохранялись к 6-му месяцу наблюдения с незначительной тенденцией к улучшению (табл. 5; рис. 5–7).

Следующим этапом исследования стала оценка качества жизни изучаемых пациенток при помощи опросника ENP-30. Исходно во всех 3 группах установлены выраженная социальная дезадаптация и ипохондрическая фиксация болевых ощущений у пациенток с рецидивами тазовой боли после оперативного лечения НГЭ. В результате терапии диеногестом во всех группах отмечена выраженная положительная динамика у больных НГЭ с ХТБ, резистентной к хирургическому воздей-

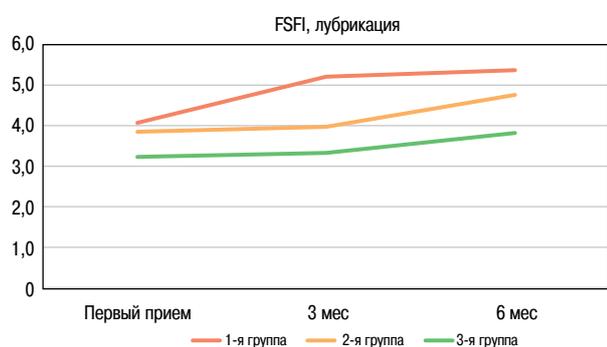
Таблица 5. Изменения показателей шкалы FSFI в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения

Table 5. Changes in the Female Sexual Function Index (FSFI) scale indices in group-1, group-2, and group-3 during the treatment

Показатель	До лечения (M±SE)			После 3 мес лечения (M±SE)			После 6 мес лечения (M±SE)			p*
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Желание	4,32±2,27	3,27±0,65	1,29±0,74	4,32±2,17	4,25±1,31	2,27±0,65	4,51±1,27	4,81±2,47	2,80±1,52	<0,001
Возбуждение	4,78±0,51	4,14±0,99	3,11±0,93	5,48±0,72	5,53±1,39	3,14±0,99	5,66±0,32	5,99±0,51	3,90±1,35	<0,001
Лубрификация	4,07±1,71	3,86±0,74	3,23±0,87	5,21±0,69	3,97±1,82	3,33±0,39	5,37±0,31	4,76±0,67	3,82±1,27	<0,001
Оргазм	4,28±0,68	3,98±1,31	2,84±1,19	5,14±1,21	4,45±1,65	3,01±1,61	5,28±1,29	5,51±0,37	3,45±1,65	<0,001
Удовлетворение	4,62±0,34	3,65±0,52	2,32±0,51	5,32±0,41	4,13±1,24	3,35±0,52	5,64±0,83	5,55±1,14	4,13±1,61	<0,001
Общий показатель сексуальной функции	26,18±2,03	24,09±2,69	19,65±2,76	31,18±3,58	29,16±8,14	21,09±2,69	32,18±2,03	31,74±9,33	24,16±6,45	<0,001

Рис. 5. Динамика лубрикации по шкале FSFI в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.

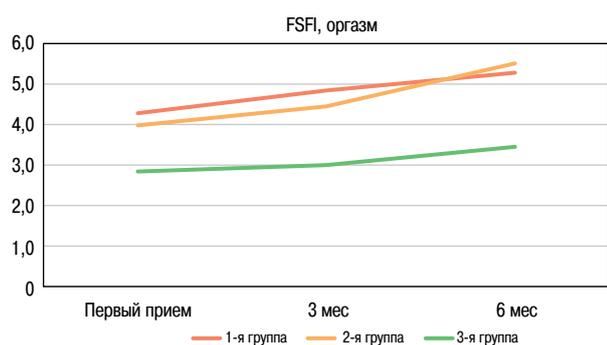
Fig. 5. Dynamics of lubrication by the Female Sexual Function Index (FSFI) scale in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.



Примечание. На фоне купирования тазовой боли уже через 3 мес терапии препаратом диеногест (Зафрилл® , Геден Рихтер) отмечалось восстановление сексуального здоровья, оцененное по шкале FSFI в домене – лубрификация с тенденцией к улучшению после завершения курса.

Рис. 6. Динамика оргазма по шкале FSFI в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.

Fig. 6. Dynamics of orgasm by the FSFI scale in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.



Примечание. На фоне купирования тазовой боли уже через 3 мес терапии препаратом диеногест (Зафрилл® , Геден Рихтер) отмечалось восстановление сексуального здоровья, оцененное по шкале FSFI в домене – оргазмические расстройства с тенденцией к улучшению после завершения курса.

ствию (табл. 6; рис. 8–11). В ходе анкетирования установлено статистически значимое улучшение параметров качества жизни у пациенток 1 и 2-й групп по сравнению с 3-й, выражающееся более редким влиянием боли на жизнь и функционирование (согласно полученным ответам).

В ходе анкетирования пациенток, страдающих выраженной тазовой болью (3-я группа), установлено более редкое влияние боли на жизнь и функционирование.

Рис. 7. Динамика общего балла по шкале FSFI в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.

Fig. 7. Dynamics of the total score by the FSFI scale in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.

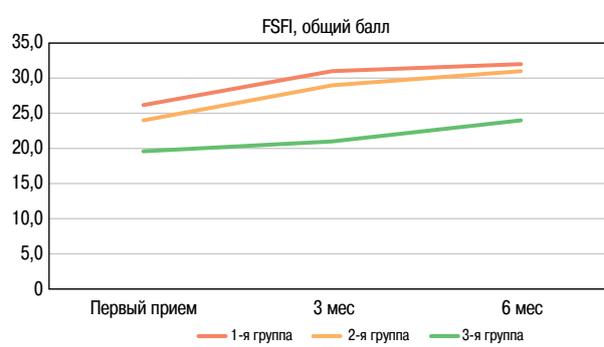
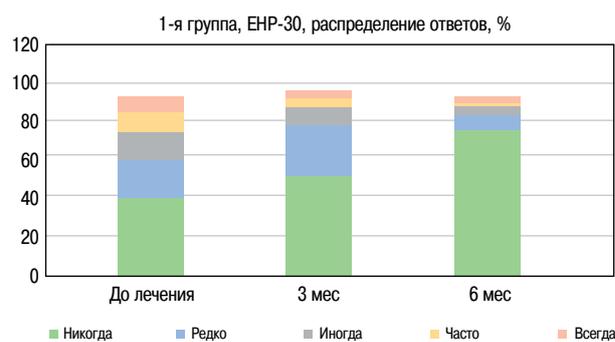


Рис. 8. Динамика распределения ответов на опросник EHP-30 в 1-й группе в результате лечения.

Fig. 8. Dynamics of the distribution of responses to the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) questionnaire in group-1 as a result of treatment.



Примечание. Отмечается статистически значимое улучшение параметров качества жизни у пациенток 1 и 2-й групп по сравнению с 3-й, выражающееся более редким влиянием боли на жизнь и функционирование (согласно полученным ответам).

Оценка комплаентности по шкале Мориски–Грина показала приверженность терапии у пациенток: во всех 3 группах абсолютное большинство участниц набрали 4 балла (92, 94 и 93%), что свидетельствует об удобстве использования препарата (см. рис. 11). Анализ комплаентности терапии по шкале Мориски–Грина продемонстрировал приверженность терапии препаратом Зафрилл® у пациенток, страдающих тазовой болью на фоне эндометриоза.

На протяжении всего исследования не зафиксировано ни одной аллергической реакции на препарат и ни одна пациентка не отказалась от участия в наблюдении до его завершения.

Таблица 6. Качество жизни и его динамика у пациенток 1, 2, 3-й групп в процессе лечения (в соответствии с опросником EHP-30)

Table 6. Quality of life and its dynamics in patients of group-1, group-2, and group-3 during treatment (according to the EHP-30 questionnaire)

Ответ	До лечения			После 3 мес лечения			После 6 мес лечения			p*
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Никогда, абс. (%)	541 (44)	439 (34)	303 (24)	689 (56)	593 (46)	378 (30)	996 (81)	993 (77)	706 (56)	<0,001
Редко, абс. (%)	246 (20)	297 (23)	226 (18)	344 (28)	322 (25)	340 (27)	98 (8)	129 (10)	289 (23)	<0,001
Иногда, абс. (%)	197 (16)	257 (20)	239 (19)	86 (7)	130 (10)	101 (8)	63 (5)	103 (8)	166 (13)	<0,001
Часто, абс. (%)	135 (11)	168 (13)	253 (20)	62 (5)	129 (10)	252 (20)	24 (2)	26 (2)	24 (2)	<0,001
Всегда, абс. (%)	111 (9)	129 (10)	239 (19)	49 (4)	116 (9)	189 (15)	49 (4)	39 (3)	75 (6)	<0,001

Рис. 9. Динамика распределения ответов на опросник EHP-30 во 2-й группе в результате лечения.

Fig. 9. Dynamics of the distribution of responses to the EHP-30 questionnaire in group-2 as a result of treatment.

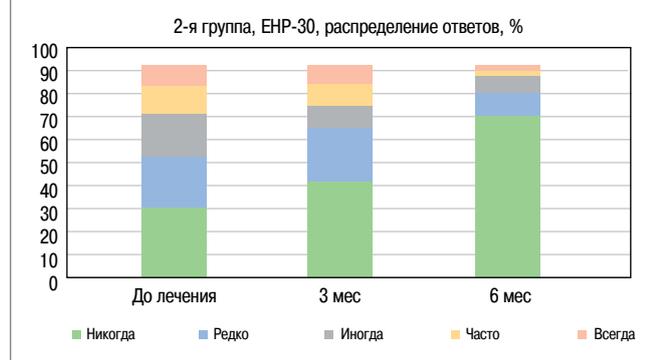
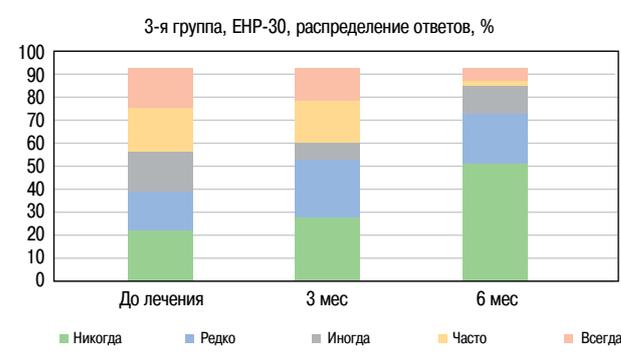
**Рис. 10. Динамика распределения ответов на опросник EHP-30 в 3-й группе в результате лечения.**

Fig. 10. Dynamics of the distribution of responses to the EHP-30 questionnaire in group-3 as a result of treatment.



Обсуждение

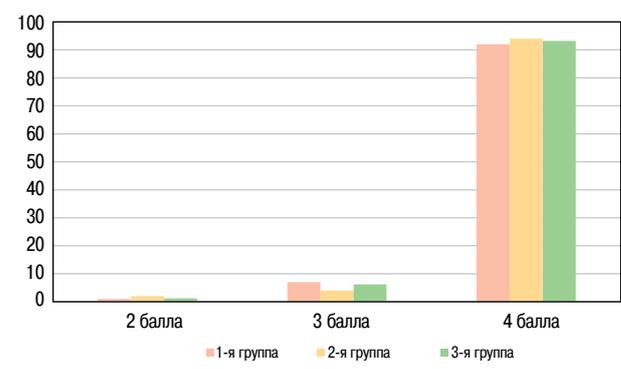
Тазовая боль ухудшает качество жизни гинекологических пациенток всего мира и в настоящее время остается одной из ключевых проблем здравоохранения [29]. ХТБ, согласно данным Международного общества по тазовой боли, составляет 10% в структуре причин обращений к гинекологу, 20% от числа всех лапароскопий и 10–15% – гистерэктомий [30]. Зачастую регламентированное лечение ХТБ, ассоциированной с НГЭ, недостаточно эффективно [21].

Результаты настоящей работы подтвердили, что лечение диеногестом продолжительностью до 6 мес снижает выраженность симптомов ХТБ, дисменореи и диспареунии у женщин с НГЭ, резистентным к хирургическому лечению. Результаты предыдущих исследований диеногестом в терапии эндометриоза в течение 12–24 нед уже показали эффективность в облегчении симптомов боли, превосходящую плацебо [31] и эквивалентную аНРГ [27, 32]. Полученные данные свидетельствуют, что диеногест – эффективное средство для долгосрочного лечения. Высокая результативность диеногеста при эндометриозе обусловлена локальным уменьшением активности эстрогенов и рядом механизмов действия, включая снижение роста, пролиферации и неоангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях [33, 34], а также противовоспалительный эффект [35].

При планировании настоящей работы авторы предполагали, что терапия диеногестом не только позволит купировать эндометриоз-ассоциированную тазовую боль, но и улучшит показатели качества жизни у больных НГЭ. Результаты данного исследования показали, что одновременно со снижением симптоматики у пациенток статистически значимо улучшилось качество жизни (по данным опросника EHP-30). Ряд исследователей считают, что указанный опросник оптимален для оценки качества жизни у паци-

Рис. 11. Оценка комплаентности по шкале Мориски–Грина у пациенток исследуемых групп.

Fig. 11. Assessment of compliance according to the Morisky–Green scale in patients of the studied groups.



енток с эндометриозом [36, 37]. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии диеногеста на качество жизни пациенток с тазовой болью при НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию, что коррелирует с опубликованными данными последних исследований [38].

Оценка сексуальной функции при помощи опросника FSFI подтвердила, что длительная терапия диеногестом позволяет значительно улучшить качество сексуальной жизни пациенток с болевым синдромом при НГЭ, резистентном к хирургическому лечению. Отмечено статистически значимое улучшение таких дескрипторов сексуальной функции, как «половое влечение», «сексуальное возбуждение», «лубрикация», «оргазм» и «сексуальная удовлетворенность» во

всех 3 группах. При этом необходимо отметить, что гормональная терапия прогестинами с антиандрогенной активностью и аГнРГ, регламентированная существующими рекомендациями, зачастую не только не улучшает показатели сексуального функционирования, но и снижает качество сексуальной жизни, чего не наблюдали в настоящей работе.

Результаты настоящего исследования подтвердили более высокую эффективность терапии у пациенток с менее выраженной болевой симптоматикой (1 и 2-я группы). Авторы предполагают, что это может быть связано с вовлечением в процесс формирования ХТБ центральной нервной системы и ее сенситизации при выраженной болевой симптоматике. Боль – сложное ощущение, и включает активацию ноцицептивных путей наряду с эмоциональным ответом. Головной мозг может изменять модуляцию болевых сигнальных путей на уровне спинного мозга. Центральная сенситизация ответственна за снижение порога и повышение длительности и выраженности ответа нейронов дорсальных рогов [39]. В связи с изложенным для лечения пациенток с выраженным болевым синдромом необходимо рассматривать физиотерапию и психотерапию как дополнительные методы терапии боли.

Пациентки всех 3 групп хорошо переносили лечение диеногестом, имели высокие баллы по шкале комплаентности и удовлетворены терапией.

Заключение

В ходе исследования установлены высокая эффективность и безопасность препарата Зафрилл® (диеногест) в терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. Лечение диеногестом продолжительностью до 24 нед обеспечивало обезболивание и облегчение симптомов, устойчивое улучшение качества жизни и сексуального функционирования. Также достигнут высокий уровень удовлетворенности и комплаентности пациенток. Все это позволяет рекомендовать диеногест для долгосрочного лечения эндометриоза у пациенток с НГЭ, резистентным к хирургическому воздействию. Зафрилл® (диеногест) – не только эффективный, удобный и безопасный метод лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, но и средство, улучшающее качество жизни у пациенток с НГЭ и ХТБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chronic Pelvic Pain, Initial Management (Green-top 41). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2012.
- Vincent K, Evans E. An update on the management of chronic pelvic pain in women. *Anaesthesia*. 2021;76(Suppl.4):96-107. DOI:10.1111/anae.15421; PMID: 33682093
- Steege JF, Siedhoff MT. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2014;124(3):616-9.
- Moore J, Kennedy S. Causes of chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(3):389-402.
- Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, et al. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg*. 2013;11:233-7.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., и др. Диспареуния как визитная карточка инфильтративных форм эндометриоза. *Трудный пациент*. 2021;1 [Orazov MR, Radzinskii VE, Mikhaleva LM, et al. Dispareunia kak vizitnaia kartochka infiltrativnykh form endometrioza. *Trudnyi patsient*. 2021;1 (in Russian)].
- Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15:441-61. DOI:10.1093/humupd/dmp007
- Sinaï N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008;89:538-45.
- Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55:759-65.
- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98:511-9.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. *Трудный пациент*. 2017;8-9 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Effektivnost' lecheniia tazovoi boli, obuslovennoi naruzhnym genital'nym endometrioziem. *Trudnyi patsient*. 2017;8-9 (in Russian)].
- Brown J, Crawford TJ, Allen C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004753.
- Dunselmann GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400-12.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD008475.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90:S260-9.
- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD002122.
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016;65:183-92.
- Harada T, Taniguchi F. Dienogest: A new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2010;6:27-35.
- Horie S, Harada T, Mitsunari M, et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2005;83:1530-5.
- Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:216-26.
- Mita S, Shimizu Y, Notsu T, et al. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil Steril*. 2011;96:1485-9.
- Nirgianakis K, Grandi G, McKinnon B, et al. Dienogest mediates midline suppression in endometriosis. *Hum Reprod*. 2016;31:1981-6.
- Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011;3:175-84.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91:675-81.
- Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108:21-5.
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151:193-8.
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis:

- A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25:633-41.
28. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:22-33.
29. Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Диеногест в лечении хронической тазовой боли при аденомиозе. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2013;18(3). Режим доступа: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/37185. Ссылка активна на 05.07.2021 [Orazov MR, Chaika AV, Nosenko EN. Dienogest v lechenii khronicheskoi tazovoi boli pri adenomioze. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2013;18(3). Available: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/37185. Accessed: 05.07.2021 (in Russian)].
30. Liu X, Guo SW. Dysmenorrhea: risk factors in women with endometriosis. *Women's Health.* 2008;4(4):399-411.
31. Strowitzki T, Faustmann A, Christoph G, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151:193-8.
32. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91:675-81.
33. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:216-26.
34. Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod.* 2001;7:341-7.
35. Horie P, Harada T, Mitsunari M, et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2005;83:1530-5.
36. Chauvet P, Guiguet-Auclair C, Comptour A, et al. Feelings and expectations in endometriosis: Analysis of open comments from a cohort of endometriosis patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(7):281-7.
37. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, et al. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med.* 2018;6(3):224-33.
38. Yarmolinskaya M, Makarova I, Veremiova R, et al. A noninterventional study with dienogest 2 mg to assess the quality of life in patients with endometriosis (DIVA study). Presented at: 2nd Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders; May 12-14, 2016; Barcelona, Spain. Abstract 1576.
39. Iglesias-Rios L, Harlow SD, Reed BD. Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Women with Vulvodynia: Evidence from the Population-Based Woman to Woman Health Study. *J Women's Health.* 2015;24:557.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCOR.RU

Септостомия во время фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии

А.Е. Бугеренко[✉], Л.Н. Щербакова, О.Б. Панина

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучение перинатальных исходов монохориальной диамниотической (МХДА) беременности после выполненной по поводу синдрома фето-фетальной трансфузии (СФФТ) фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов (ФЛКА), сопровождавшейся вынужденной или непреднамеренной септостомией, а также выявление факторов, приводящих к септостомии в ходе фетоскопического вмешательства.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование была включена 231 пациентка с МХДА двойней. Беременной по поводу развития СФФТ была выполнена ФЛКА: 19 пациенткам, у которых в ходе операции произошла септостомия, и 212 – с сохраненной межплодовой перегородкой.

Результаты. Частота септостомии во время ФЛКА по поводу СФФТ составила 8,2%. У 47,3% пациенток разрушение межплодовой перегородки произошло в момент введения троакара (непреднамеренная септостомия); у 42,1% беременных производилась лазерная коагуляция анастомозов, расположенных на поверхности плаценты, находящейся в амнионе донора (вынужденная септостомия). Плацента по передней стенке была локализована у 78,9% пациенток группы септостомии и 47,6% без нее ($p=0,01$). Анастомозы на «донорской» части плаценты статистически значимо чаще располагались у пациенток, у которых во время фетоскопии вынужденно была произведена перфорация межплодовой перегородки для выполнения селективной коагуляции анастомозов, находящихся далеко от амниотической перегородки и «прикрытых» корпусом плода-донора (42,1% против 12,7%). У 15,8% беременных с септостомией и 2,4% с сохраненной межплодовой перегородкой отмечалась близкая (менее 2 см) локализация мест прикрепления пуповин плода-донора и плода-реципиента ($p=0,003$). В группе септостомии отмечались более частое преждевременное излитие околоплодных вод (42,1% против 18,4%, $p=0,03$) и меньший срок родоразрешения [26,3 (18,0, 37,0) против 34,4 (20,3, 40,0) нед соответственно, $p=0,01$]. Выживаемость после ФЛКА была ниже в группе с септостомией и составила хотя бы для одного из близнецов 47,4% против 80,7% соответственно ($p=0,002$) и для обоих плодов 36,8% против 75,0% соответственно ($p=0,001$). Логистический регрессионный анализ установил, что риск септостомии увеличивается при локализации анастомозов на «донорской» части плаценты и близком расположении пуповин вне зависимости от локализации плаценты, срока гестации и стадии СФФТ.

Заключение. Уменьшение риска непреднамеренной септостомии во время ФЛКА за счет применения современного оборудования и техники операции улучшит перинатальные исходы МХДА двойни, осложненной СФФТ.

Ключевые слова: синдром фето-фетальной трансфузии, септостомия, монохориальная диамниотическая двойня, фетоскопическая лазерная коагуляция анастомозов

Для цитирования: Бугеренко А.Е., Щербакова Л.Н., Панина О.Б. Септостомия во время фетоскопической лазерной коагуляции сосудистых анастомозов при синдроме фето-фетальной трансфузии. Гинекология. 2021; 23 (4): 324–329. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200842

ORIGINAL ARTICLE

Septostomy during laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome

Andrei E. Bugerenko[✉], Liya N. Shcherbakova, Olga B. Panina

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the perinatal outcomes of monochorionic diamniotic (MCDA) pregnancy after fetoscopic laser coagulation of anastomoses (FLCA) performed for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), accompanied by induced or unintentional septostomy, and to identify the factors leading to septostomy.

Materials and methods. The retrospective study included 231 cases of FLCA performed in pregnant women with TTTS: in 19 cases septostomy was performed, and in 212 cases intertwin membrane remained intact.

Results. The incidence of septostomy during FLCA for TTTS was 8.2%. In 47.3% the rupture of the intertwin membrane occurred during trocar insertion (unintentional septostomy); in 42.1% septostomy was needed to perform laser coagulation of anastomoses located on the placental surface in the donor's amnion (forced septostomy). The placenta was located on the anterior uterine wall in 78.9% in the septostomy group and in 47.6% with an intact intertwin membrane ($p=0.01$). Anastomoses were located on the "donor" half of the placenta significantly more often when septostomy was needed to perform selective coagulation of anastomoses located far from the intertwin membrane and obstructed by the body of the donor fetus (42.1%). In 15.8% of patients with septostomy and 2.4% with intact intertwin membrane, umbilical cords of the donor and the recipient fetus were attached closer than 2 cm to each other ($p=0.003$). In the septostomy group premature rupture of membranes was more frequent (42.1% vs 18.4%, $p=0.03$) and a delivery time was shorter [26.3 (18.0, 37.0) vs 34.4 (20.3, 40.0) weeks, respectively, $p=0.01$] than in patients with an intact intertwin membrane. The survival rate after FLCA was lower after septostomy compared to intact intertwin membrane: at least one of the twins survived in 47.4% vs 80.7%, respectively ($p=0.002$), both fetuses survived

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Бугеренко Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, каф. акушерства и гинекологии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0001-5691-7588. E-mail: jeddit@yandex.ru

Щербакова Лия Ниязовна – канд. мед. наук, каф. акушерства и гинекологии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-2681-4777

Панина Ольга Борисовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0003-1397-6208

[✉]Andrei E. Bugerenko – Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0001-5691-7588. E-mail: jeddit@yandex.ru

Liya N. Shcherbakova – Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0003-2681-4777

Olga B. Panina – D. Sci. (Med), Prof., Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0003-1397-6208

in 36.8% vs 75.0%, respectively ($p=0.001$). Logistic regression analysis showed increased risk of septostomy in patients with the anastomoses located on the “donor” half of the placenta and when the donor and the recipient umbilical cords are attached close to each other, regardless of the localization of the placenta, gestational age and the stage of TTTS.

Conclusion. Lower incidence of unintentional septostomy during FLCA achieved by using modern equipment and surgical techniques will lead to better perinatal outcomes in patients with MCDA twins with TTTS.

Keywords: twin-to-twin transfusion syndrome, septostomy, monochorionic twins, fetoscopic laser coagulation of anastomoses

For citation: Bugerenko AE, Shcherbakova LN, Panina OB. Septostomy during laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Gynecology*. 2021; 23 (4): 324–329. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200842

Синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ) является специфическим осложнением монохориальной диамниотической (МХДА) двойни и связан с перераспределением крови через сосудистые анастомозы от плода-донора к плоду-реципиенту. Частота развития СФФТ, по данным разных авторов, варьирует от 9 до 15% [1, 2]. Единственным патогенетически обоснованным методом лечения СФФТ во всем мире признана фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов (ФЛКА) [3–7]. Одним из осложнений ФЛКА является септостомия – перфорация межплодовой перегородки. Септостомия после лазерной терапии по поводу СФФТ развивается в 1,6–25% наблюдений [2, 8, 9]. Септостомия во время проведения фетоскопии может возникнуть непреднамеренно вследствие перфорации межплодовой перегородки в момент введения троакара или при коагуляции через перегородку анастомозов, расположенных на «донорской» части плаценты. Также может иметь место вынужденная септостомия путем механического надрыва перегородки концом лазерного волокна для выполнения селективной коагуляции анастомозов в ситуации, когда они располагаются далеко за амниотической перегородкой и недоступны для визуализации без проникновения фетоскопом в амнион донора. Фетоскопическая септостомия связана с более высоким риском развития преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, внутриутробной гибели плода/ов [2, 9, 10].

Отдельного внимания заслуживает развитие синдрома псевдоамниотических тяжей, при котором свободно плавающие части разрушенной амниотической перегородки могут образовать перетяжки вокруг конечностей плода или пуповины [9]. Перетяжки вызывают нарушение кровоснабжения и иннервации пораженной конечности, что может привести к ее параличу по периферическому типу, атрофии мышц, ишемии и некрозу, а в крайней ситуации и самоампутации конечности [11]. Формирование тугих перетяжек вокруг пуповины неминуемо сопряжено с антенатальной гибелью плода. Септостомия фактически приводит к тому, что оба плода находятся в одном амнионе, что влечет развитие осложнения, характерного только для монохориальной моноамниотической двойни – коллизии пуповин и вследствие этого к дистрессу и гибели одного или обоих плодов.

В зарубежной литературе встречаются лишь немногочисленные исследования, посвященные проблеме септостомии во время фетоскопии [2, 9, 10], а в отечественной литературе публикации, направленные на освещение данного осложнения, единичные [12].

Цель исследования – изучение перинатальных исходов МХДА беременности после ФЛКА, выполненной по поводу СФФТА, которая сопровождается вынужденной или непреднамеренной септостомией, а также выявление факторов, приводящих к септостомии в ходе фетоскопического вмешательства.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование была включена 231 пациентка с МХДА двойней. Женщинам по поводу развития СФФТ в период с 2005 по 2020 г. выполнена ФЛКА в ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы, Клиническом госпитале «Лапино» и ГБУЗ «Московский областной перинатальный центр».

Все пациентки перед вмешательством подробно информировались о сути операции, возможных альтернативах, осложнениях и исходах, после чего подписывали информированное согласие на операцию ФЛКА.

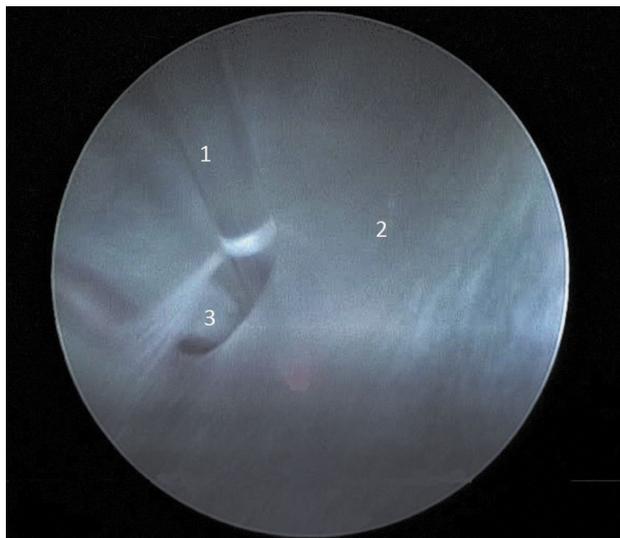
Всем пациенткам было проведено экспертное ультразвуковое исследование (УЗИ), включавшее фетометрию, выявление аномалий развития плода, определение максимального вертикального кармана амниотической жидкости, локализацию плаценты и мест прикрепления пуповины, цервикометрию и доплерометрию плодово-плацентарного кровотока. Диагноз СФФТ был установлен при выявлении по данным УЗИ диссоциации количества околоплодных вод (максимальный вертикальный карман менее 2 см у плода-донора и более 8 см у плода-реципиента). Стадирование СФФТ проводилось согласно классификации Quintero.

Фетоскопию выполняли под эпидуральной анестезией при помощи эндовидеоскопического оборудования и инструментов Karl Storz, источником лазерного излучения служил хирургический лазер Dornier Fibertom. С 2005 по 2018 г. для передней плаценты использовали жесткий фетоскоп 30° с приспособлением для изгиба лазерного оптоволоконного кабеля, с 2018 г. по настоящее время применяется универсальный изогнутый жесткий фетоскоп модели Jan Deprest. Введение фетоскопа с 2005 по 2009 г. осуществлялось напрямую через тубус с острым мандреном, с 2010 по 2018 г. – через троакары диаметра, соответствующего модели фетоскопа, с 2018 г. применяли пластиковый гибкий интродюсер 11 Franch.

Непреднамеренная септостомия диагностировалась как во время фетоскопии по косвенным признакам, так и при проведении контрольного УЗИ через 15 мин после окончания операции и через 1 сут после ФЛКА и/или в родах после осмотра последа. Вынужденная септостомия (рис. 1) выполнялась торцом лазерного оптического волокна для проникновения в амнион донора с целью селективной коагуляции анастомозов, расположенных на «донорской» части плаценты далеко от амниотической перегородки.

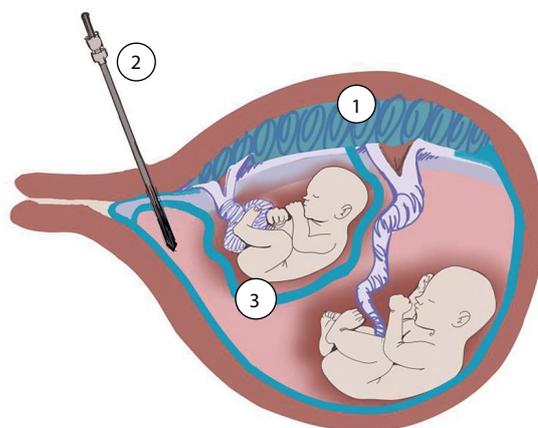
В зависимости от факта непреднамеренной или вынужденной септостомии все пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (основная) включили 212 беременных с сохраненной межплодовой перегородкой, во 2-ю (группа септостомии) – 19 пациенток, у которых во время фетоскопии произошла ее перфорация. Разницы в возрасте матерей на момент операции, соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезах, частоте беременностей после процедуры экстракорпорального оплодотворения между группами выявлено не было.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ MedCalc. Нормальность распределения

Рис. 1. Вынужденная септостомия.**Fig. 1. Induced septostomy.**

Примечание: 1 – лазерное оптоволокно; 2 – амниотическая перегородка; 3 – перфорационное отверстие.

Note: 1 – laser fiber; 2 – intertwin membrane; 3 – perforation hole.

Рис. 2. Непреднамеренная септостомия в момент введения троакара/интродюсера.**Fig. 2. Unintentional perforation of the intertwin dividing membranes at the moment of trocar/introducer insertion.**

Примечание: 1 – переднее расположение плаценты; 2 – троакар/интродюсер; 3 – амниотическая перегородка.

Note: 1 – anterior location of the placenta; 2 – trocar/introducer; 3 – intertwin membrane.

определяли по критерию Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение, медианы (минимум, максимум) или частоты (%). Для сравнения 2 независимых выборок с количественными признаками между собой использовали критерий Стьюдента в связи с доказанной нормальностью распределения. Для определения статистической значимости различий 2 или нескольких относительных показателей (частоты) рассчитывали критерий χ^2 Пирсона. Для определения факторов, предрасполагающих к непреднамеренной септостомии, была использована логистическая регрессия (метод Stepwise). В логистическую регрессию переменные включались при значении $p < 0,05$ и удалялись, если $p > 0,1$. Отношения шансов переменных представлялись в виде шанса с расчетом 95% доверительного интервала.

Результаты

Из 231 случая беременностей, соответствующих критериям включения в исследование, септостомию выявили в 19 (8,2%) наблюдениях. У 57,9% (11/19) пациенток септостомия диагностирована/выполнена в момент проведения фетоскопии, у 42,1% (8/19) беременных свободно плавающие части межплодовой перегородки визуализировались или через 15 мин после окончания операции, или на следующие сутки при контрольном УЗИ. Индивидуальный анализ каждой септостомии позволил установить, что у 47,3% (9/19) пациенток разрушение межплодовой перегородки произошло в момент введения троакара/интродюсера (рис. 2); у 42,1% (8/19) беременных лазерная коагуляция анастомозов, расположенных на «донорской» части плаценты, производилась через перегородку, причем у 5 из них септостомия была вынужденной и осуществлялась во избежание неselectивной коагуляции; у 1 (5,3%) пациентки «прожиг» перегородки произошел во время коагуляции фето-фетальных анастомозов «приемом Дрепеста», т.е. коагуляция осуществлялась внутри интродюсера, прижатого торцом к плаценте в проекции сосуда. Этот прием используется для коагуляции труднодоступных анастомозов при локализации плаценты по передней стенке матки; в 1 (5,3%) наблюдении причину

септостомии установить не удалось, возможно, это произошло из-за перерастяжения перегородки в связи с крайне выраженным многоводием (максимальный вертикальный карман – 153 мм). При септостомии, произошедшей в момент введения троакара 9 пациенткам, у них отмечалась ограниченность выбора места доступа в связи с расположением плаценты по передней стенке матки. Особенно хочется остановиться на редком наблюдении непреднамеренной септостомии. У 1 беременной «прожиг» перегородки произошел при движении ручки плода, прижавшей перегородку к оптоволокну в момент активированного лазерного излучения – во время фетоскопии у плода-донора на ручке визуализировался точечный ожог. Роды произошли в 36 нед, итог которых – 2 здоровых плода, постнатально следы ожога не были визуализированы.

Основные характеристики пациенток обеих групп представлены в табл. 1.

Среди пациенток основной группы ФЛКА была выполнена по поводу СФФТ II стадии по Quintero в 114 (53,8%) наблюдениях, III стадии – 83 (39,2%), IV стадии – 15 (7,1%). Из 19 пациенток с септостомией у 47,4% (9/19) диагностирован СФФТ II стадии по Quintero, у 47,4% (9/19) – III стадии и у 1 (5,2%) – IV стадии. Статистически значимой разницы в частоте септостомии в зависимости от стадии Quintero не обнаружили (критерий $\chi^2=0,7$). Средний срок гестации на момент операции составил $20,1 \pm 2,2$ (от 15 до 25) нед в основной группе и $20,1 \pm 2,4$ (от 16 до 23) нед в группе септостомии ($p > 0,05$).

Плацента преимущественно по передней стенке была локализована у 78,9% (15/19) пациенток группы септостомии и 47,6% (101/212) основной группы ($p=0,01$, критерий $\chi^2=5,6$). Анастомозы в амнионе донора статистически значимо чаще ($p=0,002$, критерий $\chi^2=9,5$) располагались у пациенток, у которых во время фетоскопии произошла перфорация межплодовой перегородки (42,1% против 12,7%). У 15,8% (3/19) беременных с септостомией и 2,4% (5/212) с сохраненной межплодовой перегородкой отмечалась близкая локализация пуповин плода-донора и плода-реципиента ($p=0,003$, критерий $\chi^2=4,7$). Частота использования инт-

Таблица 1. Характеристики пациенток с СФФТ**Table 1. Main characteristics of patients with twin-to-twin transfusion syndrome**

Параметры	Группа септостомии (n=19)	Основная группа (n=212)	p
Возраст на момент операции, лет (min, max)	31,5 (19–36)	32,3 (21–41)	0,8*
Срок гестации на момент операции, нед (min, max)	20,1 (16, 23)	20,1 (15, 25)	0,9*
Стадия СФФТ по Квинтеро, абс. (%):			
II	9 (47,4)	114 (53,8)	0,7**
III	9 (47,4)	83 (39,2)	
IV	1 (5,2)	15 (7,1)	
Локализация плаценты по передней стенке матки, абс. (%)	15 (78,9)	101 (47,6)	0,01**
Локализация анастомозов в амнионе донора, абс. (%)	8 (42,1)	27 (12,7)	0,002**
Расположение пуповин на расстоянии 2 см и менее, абс. (%)	3 (15,8)	5 (2,4)	0,003**
Использование интродьюсера с изогнутым фетоскопом, абс. (%)	5 (26,3)	44 (20,8)	0,8**

Здесь и далее в табл. 2: *критерий Стьюдента; **критерий χ^2 .

Таблица 2. Перинатальные исходы в зависимости от наличия или отсутствия септостомии**Table 2. Perinatal outcomes depending on the presence or absence of septostomy**

Параметры	Группа септостомии (n=19)	Основная группа (n=212)	p
Срок гестации на момент родоразрешения, нед (min, max)	26,3 (18,0, 37,0)		
Интервал от момента операции до родоразрешения, дни (min, max)	88 (1, 159)		
ПИОВ в течение 3 нед после операции, абс. (%)	8 (42,1)	39 (18,4)	0,03**
Переплетение пуповин, абс. (%)	2 (10,5)	0 (0,0)	0,0006**
Синдром амниотических тяжелей, абс. (%)	2 (10,5)	0 (0,0)	0,0006**
Выживаемость двух новорожденных, абс. (%)	7 (36,8)	159 (75,0)	0,002**
Выживаемость хотя бы одного новорожденного, абс. (%)	9 (47,4)	171 (80,7)	0,001**

родьюсера с изогнутым фетоскопом не отличалась между двумя группами пациенток (26,3 и 20,8% соответственно, $p=0,8$, критерий χ^2).

Был проведен логистический регрессионный анализ для прогнозирования септостомии. В качестве переменных были выбраны срок гестации на момент ФЛКА, стадия СФФТ по Quintero, локализация плаценты, наличие анастомозов в амнионе донора, расстояние между пуповинами плодов менее 2 см. Оказалось, что локализация анастомозов в амнионе донора и близкое расположение пуповин являются факторами, значительно повышающими риск септостомии вне зависимости от локализации плаценты, срока гестации и стадии СФФТ [$p=0,0005$, отношение шансов 6,6 (2,3–19,1) и $p=0,0014$, отношение шансов 13,4 (2,7–66,3) соответственно].

У пациенток, у которых во время фетоскопии произошла перфорация межплодовой оболочки, отмечены более благоприятные перинатальные исходы (табл. 2).

У беременных с сохраненной внутриматочной перегородкой преждевременное излитие околоплодных вод в течение первых 3 нед после фетоскопии произошло в 18,4% (39/212) наблюдениях. После оперативного лечения СФФТ беременность в среднем была пролонгирована на 12 нед. Средний срок родоразрешения составил 34,4 нед. Рождение хотя бы одного живого ребенка было отмечено у 80,7% (171/212) пациенток, двоих – у 75,0% (159/212).

В группе септостомии в течение первых 3 нед после операции отмечалось более частое излитие околоплодных вод (42,1% против 18,4% соответственно, $p=0,03$, критерий $\chi^2=4,7$). Индивидуальный анализ показал, что у всех пациенток с непреднамеренной септостомией, возникшей вследствие перфорации межплодовой перегородки при введении

троакара, воды начинали подтекать в скором времени после операции, что у 7 из 8 пациенток привело к прерыванию беременности до срока жизнеспособности плодов. У пациенток с разрушенной межплодовой перегородкой отмечались более ранний срок родоразрешения [26,3 (18,0, 37,0) нед против 34,4 (20,3, 40,0) нед соответственно, $p=0,01$, критерий $\chi^2=4,7$] и более короткий интервал между операцией и родами [42 (0,125) дня против 88 (1,159) дней соответственно, $p=0,002$, критерий $\chi^2=4,7$]. Выживаемость после ФЛКА была ниже в группе с септостомией и составила хотя бы для одного из близнецов: 47,4% против 80,7% соответственно ($p=0,002$, критерий $\chi^2=9,4$) и для обоих плодов: 36,8% против 75,0% соответственно ($p=0,001$, критерий $\chi^2=10,7$).

В группе пациенток с септостомией было 1 наблюдение истинной коллизии пуповин: антенатальная гибель обоих плодов диагностировали через 20 дней после проведенной в сроке 18 нед фетоскопии, при осмотре последа выявили переплетение пуповин плода-донора и плода-реципиента. Еще 1 осложнение также было отнесено к осложнениям, связанным с обвитием пуповин. У пациентки в 27 нед гестации (через 4 нед после ФЛКА с непреднамеренной септостомией) вокруг ножки плода-донора произошло тугое двукратное обвитие обеих пуповин, приведшее к антенатальной гибели плода-донора и дистресс-синдрому плода-реципиента, что потребовало досрочного оперативного родоразрешения, ребенок родился в состоянии асфиксии тяжелой степени. Поскольку в основной группе с сохраненной внутриматочной перегородкой не было случаев коллизии пуповин плодов, то риск развития данного осложнения был статистически значимо выше в группе с септостомией (10,5% против 0% соответственно, $p=0,0006$, критерий $\chi^2=11,9$).

Синдром псевдоамниотических перетяжек равным образом выявлен только в группе септостомии (2 наблюдения). В 1 наблюдении в 21 нед (через 2 нед после операции) диагностирована внутриутробная гибель плода-донора, постнатально вокруг отечной пуповины визуализировалась тугая псевдоамниотическая перетяжка. У другой беременной после родоразрешения в срок 35 нед у одного из плодов определялась странгуляционная борозда на голени, возникшая вследствие нетугой перетяжки конечности обрывком перегородки, при этом двигательная функция и чувствительность конечности нарушены не были. У этой пациентки во время фетоскопии плод-донор расширил отверстие в амниотической перегородке движениями нижних конечностей (рис. 3).

В основной группе пациенток данного осложнения не наблюдалось, риск развития синдрома псевдоамниотических перетяжек также был существенно выше в группе септостомии (10,5% против 0% соответственно, $p=0,0006$, критерий $\chi^2=11,9$).

Обсуждение

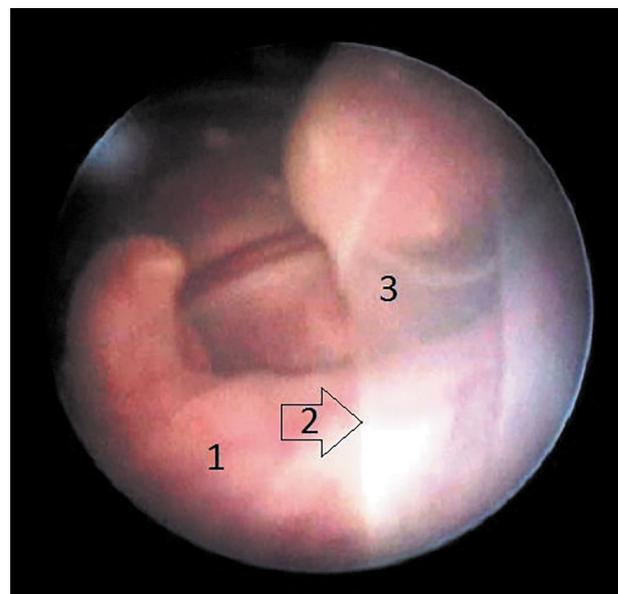
В ходе проведенного исследования выявили, что частота септостомии во время ФЛКА, выполняемой по поводу СФФТ, составляет 8,2%. В исследовании М. Barbosa и соавт. сообщается о достаточно высокой частоте септостомии после ФЛКА – 25% [8]. По мнению других авторов, перфорация внутриматочной перегородки возникает в 1,6–20,0% всех фетоскопий, выполненных по поводу СФФТ [2, 9–11, 13].

Септостомия приводит к повышенному риску развития неблагоприятных перинатальных исходов: более раннему родоразрешению, большей частоте преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ) и как следствие – более низкой выживаемости плода/ов. При септостомии во время ФЛКА возможно возникновение коллизии пуповин в послеоперационном периоде – осложнения, характеризующегося повышенными антенатальными потерями. В исследовании коллизия пуповин наблюдалась только в группе септостомии, и частота этого осложнения составила 10,5%. Развитие данного осложнения привело к внутриутробной гибели 3 из 4 плодов. В других исследованиях указывается, что такое осложнение развивается у 16,6% [9], 12,0% [10] и 26,9% [2] пациенток, у которых фетоскопия привела к перфорации межплодовой перегородки. Все авторы сходятся во мнении, что риск неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с СФФТ, постфетоскопической септостомией и коллизией пуповин плодов чрезвычайно высок.

Наиболее неблагоприятные перинатальные исходы вследствие ПИОВ наблюдались после септостомий, возникших при перфорации межплодовой перегородки в момент введения троакара/интродюсера. Причем у всех пациенток, у которых возникло это осложнение, плацента была локализована по передней стенке матки. О неизбежности септостомии из-за крайне ограниченного выбора места для введения троакара при некоторых локализациях плаценты по передней стенке матки сообщается и в исследовании W-F. Li и соавт. [9]. Несколько уменьшить частоту непреднамеренных септостомий, связанных с коагуляцией фето-фетальных анастомозов, расположенных в амнионе донора, в последние годы стало возможным за счет использования при передней локализации плаценты изогнутого жесткого фетоскопа конструкции Jan Deprest, проводимого через гибкий пластиковый интродюсер, так как он имеет меньший диаметр по сравнению с жестким фетоскопом 30° и системой изгиба оптоволоконка, а также позволяет производить коагуляцию внутри интродюсера. Однако примене-

Рис. 3. Расширение отверстия в амниотической перегородке стопой плода-донора.

Fig. 3. Expansion of the opening in the intertwin membrane with the foot of the donor fetus.



Примечание: 1 – стопа плода-донора; 2 – дефект амниотической перегородки; 3 – амниотическая перегородка.

Note: 1 – foot of the donor fetus; 2 – opening in the intertwin membrane; 3 – intertwin membrane.

ние нового оборудования не снизило частоту септостомий, возникших при введении порта для фетоскопа (троакара/интродюсер).

Избежать случайного механического надрыва перегородки концом лазерного волокна возможно при соблюдении осторожности в момент первичного осмотра интраамниального пространства, что достигается благодаря опыту хирурга. О снижении частоты послеоперационных осложнений с 64,3 до 52,4% (в том числе и септостомий) вследствие накопления опыта проведения фетоскопических операций сообщается в статье К.А. Гладковой и соавт. [3]. Таким образом, тщательный выбор места введения троакара для ФЛКА с обязательным ультразвуковым контролем межплодовой перегородки является необходимым условием для предотвращения септостомии во время введения троакара. Однако иногда при расположении плаценты на передней стенке матки альтернативой при введении троакара/интродюсера является только трансплацентарный доступ, что неприемлемо.

Опыт проведения более 200 фетоскопических операций при СФФТ позволил выявить основные причины возникновения непреднамеренной септостомии, к которым относятся: перфорация межплодовой перегородки в момент введения троакара; лазерная коагуляция через перегородку анастомозов, расположенных в амнионе донора; а также механический надрыв перегородки концом лазерного оптоволоконка. Проведенный логистический регрессионный анализ установил, что риск септостомии многократно увеличивается при локализации анастомозов в амнионе донора и близком расположении пуповин вне зависимости от локализации плаценты, срока гестации и стадии СФФТ. Однако при локализации анастомозов, особенно крупного диаметра, далеко за перегородкой в амнионе донора вынужденная минимальная септостомия для доступа в амнион донора оправдана, так как альтернативой этому может

являться только неселективная коагуляция, от которой все ведущие клиники давно отказались.

Заключение

Учитывая, что септостомия при ФЛКА связана с более низкой выживаемостью плода/ов и более неблагоприятными перинатальными исходами, авторы исследования, как и другие ученые, занимающиеся изучением данной проблемы, считают, что выполнение септостомии как метода лечения СФФТ не рекомендуется [2, 9, 10]. Уменьшение количества непреднамеренных септостомий во время ФЛКА, безусловно, улучшит перинатальные исходы МХДА двойни, осложненной СФФТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. А.Е. Бугеренко – дизайн и идея исследования, выполнение всех фетоскопических операций, набор и систематизация материала. Л.Н. Шербакова – статистическая обработка данных, написание рукописи. О.Б. Панина – дизайн и идея исследования, редактирование рукописи.

Литература/References

1. Brackley K, Kilby M. Twin-twin transfusion syndrome. *Hosp Med*. 1999;60:419-24. DOI:10.12968/hosp.1999.60.6.1134
2. Gordon BJ, Chon AH, Korst LM, et al. Incidental Septostomy after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome: Perinatal Outcomes and Antenatal Management. *Fetal Diagn Ther*. 2018;44:285-90. DOI:10.1159/000485034
3. Гладкова К.А., Костиюков К.В. Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме в зависимости от опыта хирурга. *Акушерство и гинекология*. 2020;8:57-63 [Gladkova KA, Kostjukov KV. Otsenka effektivnosti fetoskopicheskoi lazernoi koagulyatsii anastomozov platsenty pri feto-fetal'nom transfuzionnom sindrome v zavisimosti ot opyta khirurga. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;8:57-63 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.8.57-63
4. Михайлов А.В., Романовский А.Н., Шлыкова А.В., Кузнецов А.А. Специфические осложнения монохориального многоплодия – фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-политемии. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2017; 2: 18-23. [Mikhailov AV, Romanovskii AN, Shlykova AV, Kuznetsov AA. Spetsificheskie oslozhneniia monokhorial'nogo mnogoploidiia – feto-fetal'nyi transfuzionnyi sindrom i sindrom anemii-polititemii. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2017;2:18-23 (in Russian)]. DOI:10.1002/14651858.CD002073.pub3
5. Emery SP, Hasley SK, Catov JM, et al. North American Fetal Therapy Network: intervention vs expectant management for stage I twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):346.e1-346.e7. DOI:10.1016/j.ajog.2016.04.024
6. Khalil A, Cooper E, Townsend R, et al. Evolution of Stage I Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19:207-16. DOI:10.1017/thg.2016.33
7. Roberts D, Neilson JB, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD002073. DOI:10.1002/14651858.CD002073.pub3
8. Barbosa MM, Santana EFM, Milani HJE, et al. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome treatment: initial experience in tertiary reference center in Brazil. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61:461. DOI:10.5468/ogs.2018.61.4.461
9. Li W-F, Chao A-S, Chang S-D, et al. Effects and outcomes of septostomy in twin-to-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser therapy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:397. DOI:10.1186/s12884-019-2555-5
10. Peeters SHP, Stolk TT, Slaghekke F, et al. Iatrogenic perforation of intertwin membrane after laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44:550-6. DOI:10.1002/uog.13445
11. Мальмберг О.Л., Курцер М.А., Бугеренко А.Е., и др. Раннее нарушение целостности амниотической оболочки и синдром амниотических перетяжек: диагностика и тактика ведения беременности. *Акушерство и гинекология*. 2020; с.148-55 [Malmberg OL, Kurtser MA, Bugerenko AE, et al. Rannee narushenie tselostnosti amnioticheskoi obolochki i sindrom amnioticheskikh peretiazhek: diagnostika i taktika vedeniia beremennosti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; p.148-55 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.10.148-155
12. Поспелова Я.Ю., Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., и др. Пренатальная диагностика синдрома псевдоамниотических тяжей после лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. *Доктор.Ру*. 2020;19:40-4 [Pospelova YaYu, Kosovtsova NV, Bashmakova NV, et al. Prenatal'naia diagnostika sindroma psevdiamnioticheskikh tiazhei posle lazernoi koagulyatsii platsentarnykh anastomozov. *Doctor.Ru*. 2020;19(6):40-4 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-6-40-44
13. Cruz-Martinez R, Van Mieghem T, Lewi L, et al. Incidence and clinical implications of early inadvertent septostomy after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:458-62. DOI:10.1002/uog.8922

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* повышает риск развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода

О.В. Головченко, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков[✉]

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Аннотация

Цель. Оценить связь полиморфных локусов rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2* и rs5985 *F13A1* с риском развития преэклампсии (ПЭ) у беременных с задержкой роста плода (ЗРП).

Материалы и методы. Группа для исследования включала 272 беременных, из которых 76 – с сочетанием ПЭ и ЗРП и 196 – с ЗРП. В исследуемых группах проведено генетическое тестирование трех полиморфных локусов генов-кандидатов наследственных тромбофилий (rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2* и rs5985 *F13A1*). **Результаты.** Генетический вариант rs5918 гена *ITGB3* связан с развитием ПЭ у беременных с ЗРП: аллель С rs5918 *ITGB3* в 1,8 раза повышает риск формирования этого осложнения беременности (отношение шансов 1,76–1,77, $p \leq 0,036$, $p_{\text{perm}} \leq 0,038$). Полиморфизм rs5918 определяет повышение аффинности мотивов ДНК к семи факторам транскрипции (BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1 и Zfx), является миссенс-мутацией и обуславливает аминокислотную замену Leu59Pro в $\beta 3$ -субъединице интегрина, разнонаправленно связан с экспрессией пяти генов (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) и альтернативным сплайсингом двух генов (*EFCAB13*, *MRPL45P2*), расположен в области функционально значимых регионов ДНК (промоторы и энхансеры) в патогенетически значимых для формирования ПЭ и ЗРП культурах клеток и органах.

Заключение. Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* повышает риск развития ПЭ у беременных с ЗРП.

Ключевые слова: преэклампсия, задержка роста плода, полиморфизм, *ITGB3*, ассоциации

Для цитирования: Головченко О.В., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* повышает риск развития преэклампсии у беременных с задержкой роста плода. Гинекология. 2021; 23 (4): 330–334. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200863

ORIGINAL ARTICLE

The rs5918 polymorphism in the *ITGB3* gene increases the risk for preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation

Oleg V. Golovchenko, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov[✉]

Belgorod State University, Belgorod, Russia

Abstract

Aim. To assess the relationship of rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2* and rs5985 *F13A1* polymorphic loci with the risk for preeclampsia (PE) in pregnant women with fetal growth retardation (FGR).

Materials and methods. The study included 272 pregnant women, of which 76 had a combination of PE and FGR and 196 had FGR. In the studied groups, genetic testing was carried out for three polymorphic loci of candidate genes for hereditary thrombophilia (rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2*, and rs5985 *F13A1*).

Results. The rs5918 genetic variant in the *ITGB3* gene is associated with the development of PE in pregnant women with FGR: C allele of rs5918 *ITGB3* increases the risk for this complication of pregnancy by 1.8 times (OR 1.76–1.77, $p \leq 0.036$, $p_{\text{perm}} \leq 0.038$). The rs5918 polymorphism determines an increase in the affinity of DNA motifs for seven transcription factors (BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1, and Zfx), is a missense mutation and causes the Leu59Pro amino acid substitution in the $\beta 3$ subunit of integrin, is multidirectionally associated with the expression of five genes (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) and alternative splicing of two genes (*EFCAB13*, *MRPL45P2*), is located in the region of functionally important DNA regions (promoters and enhancers) in cell cultures and organs which are pathogenetically important for the formation of PE and FGR.

Conclusion. The rs5918 polymorphism in the *ITGB3* gene increases the risk for PE in pregnant women with FGR.

Keywords: preeclampsia, fetal growth retardation, polymorphism, *ITGB3*, associations

For citation: Golovchenko OV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. The rs5918 polymorphism in the *ITGB3* gene increases the risk for preeclampsia in pregnant women with fetal growth retardation. Gynecology. 2021; 23 (4): 330–334. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200863

Введение

Одними из наиболее распространенных и тяжелых осложнений беременности, негативно влияющих на состояние

плода, новорожденного и самой беременной, являются преэклампсия (ПЭ) и задержка роста плода (ЗРП). Согласно литературным данным, ПЭ регистрируется у 3–8% беременных

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чурносков Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО БелГУ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

[✉]Mikhail I. Churnosov – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State University. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Головченко Олег Васильевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии медицинского института ФГАОУ ВО БелГУ. E-mail: gol.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8473-2601

Oleg V. Golovchenko – Cand. Sci. (Med.), Belgorod State University. E-mail: gol.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8473-2601

Пonomarenko Ирина Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО БелГУ. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

Irina V. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State University. E-mail: ponomarenko_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

и служит одной из наиболее частых причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1]. По данным отдельных авторов, ЗРП может выявляться у 10% беременных и обуславливать повышенные риски перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Нередко ПЭ сочетается с ЗРП, и в основе чего лежит ряд общих механизмов развития этих осложнений беременности: нарушение развития плаценты, приводящее к неполному ремоделированию спиральных артерий и уменьшению маточно-плацентарного кровотока, тромбофилические состояния и др. [1–3].

К настоящему времени не вызывает сомнений вовлеченность в формирование как ПЭ, так и ЗРП генетических факторов [4–8], среди которых важная роль отводится наследственным тромбофилиям [9, 10]. Литературные материалы о роли генетических детерминант наследственных тромбофилий в возникновении осложнений беременности неоднозначны. Имеются работы, в которых продемонстрирована ассоциация полиморфных вариантов наследственных тромбофилий с развитием осложнений беременности [9, 10], тогда как в других работах достоверных связей не установлено [11]. Это определяет необходимость дальнейших исследований роли полиморфизма генов наследственных тромбофилий в возникновении разных осложнений беременности и их последующее внедрение в практическую медицину с целью формирования среди женщин на прегра-видарном этапе групп риска и проведения именно в этих группах комплекса профилактических мероприятий.

Цель исследования – оценить связь полиморфных локусов rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2* и rs5985 *F13A1* с риском развития ПЭ у беременных с ЗРП.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе перинатального центра ОКБ Святителя Иоасафа (Белгород) в 2008–2015 гг. Группа для исследования включала 272 беременных, из которых 76 – с исследованием ПЭ и ЗРП (средний возраст – 27,39±5,22 года, индекс массы тела женщины до беременности – 24,63±5,59) и 196 – с ЗРП (26,63±4,41 года, индекс массы тела женщины до беременности – 22,68±3,39). При диагностике ПЭ учитывалось наличие артериальной гипертензии, протеинурии и генерализованных отеков. Несоответствие расчетной массы тела плода (ниже 10-го перцентиле для рассматриваемого гестационного возраста) являлось основанием для постановки диагноза ЗРП. На проведение исследования получено разрешение этического комитета медицинского факультета НИУ БелГУ. При включении в исследование женщина давала информированное согласие.

В группу для исследования включались женщины на сроке беременности 37–40 нед, русского этноса, родившиеся и проживающие в Центральном Черноземье РФ, не имеющие родственных связей и давшие согласие на участие в исследовании. Из исследования исключались женщины на сроке беременности <37 и >40 нед, с многоплодной беременностью, нерусской национальности, родившиеся и проживающие вне Центрального Черноземья РФ, имеющие другую патологию беременности (изолированную форму ПЭ, аномалии прикрепления и расположения плаценты, врожденный порок развития плода) и тяжелую соматическую патологию (сахарный диабет и др.), отказавшиеся от участия в исследовании.

В изучаемых группах беременных выполнен молекулярно-генетический анализ трех однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNPs) наследственных тромбофилий (rs5918 *ITGB3*, rs1126643 *ITGA2*, rs5985 *F13A1*), отобранных для исследования в соответствии с их значимым регулятор-

ным потенциалом (оценивался в биоинформатической онлайн-базе данных HaploReg, представленной на электронном ресурсе <http://compbio.mit.edu/HaploReg>). Методики выделения ДНК и генотипирования SNPs представлены нами ранее [12].

Для оценки ассоциаций, изучаемых SNPs с развитием ПЭ на фоне ЗРП, проведен расчет показателей отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительного интервала (95% ДИ). Вычисления выполнялись методом логистической регрессии в статистическом пакете программы PLINK (размещен на электронном ресурсе <http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>) согласно четырём генетическим моделям (аллельная, аддитивная, рецессивная, доминантная), с введением поправки на ковариаты (возраст и индекс массы тела женщины до беременности) и множественные сравнения (применялся адаптивный пермутационный тест). В качестве статистически значимого уровня использовали значение $p_{\text{perm}} < 0,05$.

Для полиморфизма rs5918 *ITGB3*, ассоциированного с ПЭ на фоне ЗРП, рассмотрены его связи с несинонимическими заменами (использовались программы PolyPhen-2 – Polymorphism Phenotyping v2 и SIFT – Sorting Intolerant From Tolerant, представленные на электронных ресурсах <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml> и <http://sift.jcvi.org/> соответственно), эпигенетическими эффектами (применялась биоинформатическая онлайн-база данных HaploReg), экспрессией и альтернативным сплайсингом генов (на основе материалов международного проекта GTEx portal, размещенных в онлайн-доступе на электронном ресурсе <http://www.gtexportal.org/>) по ранее представленным методикам [13, 14].

Результаты и обсуждение

Проведенная оценка наблюдаемого и ожидаемого распределения генотипов (оценивалось равновесие Харди–Вайнберга) по трем изученным полиморфизмам – rs1126643 *ITGA2*, rs5918 *ITGB3* и rs5985 *F13A1* – показала их соответствие ($p_{\text{HWE}} > 0,05$). Выявлена вовлеченность в развитие ПЭ на фоне ЗРП полиморфизма rs5918 *ITGB3* (табл. 1): данный locus был ассоциирован с формированием этого осложнения беременности согласно аллельной (ОШ 1,76, 95% ДИ 1,06–2,93, $p=0,028$, $p_{\text{perm}}=0,038$, выполнено 524 пермутации) и аддитивной (ОШ 1,77, 95% ДИ 1,04–3,01, $p=0,036$, $p_{\text{perm}}=0,037$, выполнено 538 пермутаций) генетическим моделям.

Таким образом, можно заключить, что аллельный вариант С полиморфного локуса rs5918 гена *ITGB3* является фактором риска развития ПЭ у беременных с ЗРП. Данный генетический вариант повышает риск развития этого осложнения беременности более чем в 1,8 раза.

Анализ функциональных эффектов полиморфизма rs5918 *ITGB3* показал, что данный генетический вариант является миссенс-мутацией: замена тимина на цитозин в 176-й позиции транскрипта гена $\beta 3$ -субъединицы интегрин приводит к замене в 59-м положении кодируемого им полипептида аминокислоты лейцин на аминокислоту пролин (Leu59Pro). Данная несинонимическая замена характеризуется предикторными потенциалами BENIGN (PolyPhen-2 score=0,003) и TOLERATED (SIFT score=0,28).

Однонуклеотидный полиморфный locus rs5918 *ITGB3* входит в состав сайтов взаимодействия с семью транскрипционными факторами (ТФ): BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1 и Zfx. Нами выполнена оценка влияния разных аллелей rs5918 на аффинность к обозначенным ТФ. В результате этого установлены следующие показатели, характеризующие различия в LOD scores между аллельными ва-

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфных локусов rs5918 *ITGB3*, rs5985 *F13A1* и rs1126643 *ITGA2* у беременных с ПЭ в сочетании с ЗРП и беременных с ЗРП**Table 1. Distribution of alleles and genotypes of rs5918 *ITGB3*, rs5985 *F13A1* and rs1126643 *ITGA2* polymorphic loci in pregnant women with preeclampsia in combination with fetal growth retardation and pregnant women with fetal growth retardation**

Локусы	Аллели, генотипы, генетические модели	ПЭ и ЗРП (n=76), абс. (%)	ЗРП (n=196), абс. (%)
rs5918 <i>ITGB3</i>	T/T	49 (65,33)	148 (77,08)
	T/C	23 (30,67)	42 (21,88)
	C/C	3 (4,00)	2 (1,04)
	Минорный аллель С	19,33	11,98
	T vs C (a)	ОШ 1,76, 95% ДИ 1,06–2,93, p=0,028	
	T/T vs T/C vs C/C (б)	ОШ 1,77, 95% ДИ 1,04–3,01, p=0,036	
	T/T vs T/C+C/C (в)	ОШ 1,77, 95% ДИ 0,97–3,23, p=0,060	
	T/T+T/C vs C/C (r)	ОШ 3,85, 95% ДИ 0,61–24,27, p=0,152	
rs5985 <i>F13A1</i>	G/G	40 (53,33)	100 (51,55)
	G/T	29 (38,67)	72 (37,11)
	T/T	6 (8,00)	22 (11,34)
	Минорный аллель Т	27,33	29,90
	G vs T (a)	ОШ 0,88, 95% ДИ 0,58–1,34, p=0,558	
	G/G vs G/T vs T/T (б)	ОШ 0,89, 95% ДИ 0,59–1,34, p=0,586	
	G/G vs G/T+T/T (в)	ОШ 0,95, 95% ДИ 0,55–1,64, p=0,859	
	G/G+G/T vs T/T (r)	ОШ 0,64, 95% ДИ 0,24–1,68, p=0,367	
rs1126643 <i>ITGA2</i>	C/C	21 (28,00)	70 (35,90)
	C/T	40 (53,33)	90 (46,15)
	T/T	14 (18,67)	35 (17,95)
	Минорный аллель Т	45,33	41,03
	C vs T (a)	ОШ 1,19, 95% ДИ 0,81–1,74, p=0,364	
	C/C vs C/T vs T/T (б)	ОШ 1,13, 95% ДИ 0,76–1,66, p=0,543	
	C/C vs C/T+T/T (в)	ОШ 1,30, 95% ДИ 0,72–2,36, p=0,382	
	C/C+C/T vs T/T (r)	ОШ 1,02, 95% ДИ 0,50–2,05, p=0,967	

Примечание: p – уровень значимости; жирным шрифтом выделены значимые различия. Показатели ассоциации получены методом логистической регрессии с коррекцией на ковариаты (возраст и индекс массы тела). Рассмотрены четыре генетические модели: а – аллельная, б – аддитивная, в – доминантная, г – рецессивная.

риантами С и Т rs5918: 5,6 для BDP1; 2,9 для ELF1; 1,1 для IRF; 3,3 для NRSF; 9,4 для Pax-5; 3,2 для Sp1 и 1,8 для Zfx. Полученные материалы указывают на то, что аллель С rs5918 *ITGB3*, связанный, согласно нашим данным, с повышенным риском развития ПЭ у беременных с ЗРП, обуславливает повышение «чувствительности» мотивов ДНК ко всем семи рассматриваемым ТФ. Нуклеотидная замена Т>С (rs5918) приводит к наиболее выраженному возрастанию аффинности мотивов ДНК к факторам транскрипции Pax-5 и BDP1 (для этих ТФ показатели различий в LOD scores между аллелями С и Т максимальные – 9,4 и 5,6 соответственно).

В настоящей работе установлено, что rs5918 *ITGB3* расположен в функционально значимых регионах ДНК в разных патогенетически значимых для формирования осложнений беременности культурах клеток и органах: культуре клеток-предшественников нейтроцитов («активные» промоторы), культуре клеток трофобласта («активные» энхансеры), Т-хелперах периферической крови («активные» промоторы), мезенхимальных стволовых клетках (энхансеры), предшественниках адипоцитов (энхансеры) и др.

Материалы биоинформатического ресурса GTEch portal указывают на связь однонуклеотидного полиморфного локуса rs5918 с экспрессией и альтернативным сплайсингом ряда генов (*EFCAB13*, *TBKBPI*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) в органах и тканях, вовлеченных в развитие ПЭ и ЗРП. Так, rs5918 ассоциирован с транскрипцией ге-

нов *EFCAB13* (для аллеля С $\beta=-0,58$, $p=9,4\times 10^{-8}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) в матке, ($\beta=0,12$, $p=0,000019$, $p_{FDR}\leq 0,05$) в периферической крови, *TBKBPI* ($\beta=0,16$, $p=0,000075$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и ($\beta=0,13$, $p=0,00018$, $p_{FDR}\leq 0,05$) в висцеральной жировой ткани ($\beta=-0,32$, $p=8,7\times 10^{-8}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и культуре клеток фибробластов ($\beta=0,27$, $p=3,0\times 10^{-7}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и ($\beta=0,13$, $p=0,00018$, $p_{FDR}\leq 0,05$), *EFCAB13* ($\beta=-0,26$, $p=2,0\times 10^{-7}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) в подкожной жировой клетчатке, *MRPL45P2* ($\beta=0,19$, $p=0,00044$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и *THCAT158* ($\beta=-0,18$, $p=0,00046$, $p_{FDR}\leq 0,05$) в щитовидной железе, *MRPL45P2* ($\beta=-0,31$, $p=1,8\times 10^{-7}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и *EFCAB13* ($\beta=-0,17$, $p=0,00037$, $p_{FDR}\leq 0,05$) в скелетной мускулатуре. Также rs5918 связан с уровнем альтернативного сплайсинга генов *MRPL45P2* в культуре клеток фибробластов (ID интрона – 47488955:47490166:clu_11909, нормализованный коэффициент вырезания интронов для аллеля С равен $\beta=-0,48$, $p=2,3\times 10^{-7}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и скелетной мускулатуре (ID интрона – 47488955:47490166:clu_13039, $\beta=-0,38$, $p=1,0\times 10^{-6}$, $p_{FDR}\leq 0,05$), *EFCAB13* в висцеральной (ID интрона – 47361521:47370437:clu_14392, $\beta=0,46$, $p=6,9\times 10^{-7}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) и подкожной (ID интрона – 47361521:47370437:clu_14862, $\beta=0,65$, $p=1,3\times 10^{-13}$, $p_{FDR}\leq 0,05$) жировой ткани.

J. Gibbs и соавт. [15] при анализе ДНК метилирования и экспрессии мРНК в 600 образцах четырех регионов головного мозга, полученных от 150 индивидуумов, установили связь rs5918 *ITGB3* с уровнем метилирования определенного участка хромосомы 17 – chr17:42756782–42756832 [hg18

coord probe cg08085267] – в коре лобной и височной долей головного мозга (эти данные интегрированы с биоинформатическим ресурсом HaploReg).

Итак, полученные нами данные указывают на выраженные функциональные эффекты rs5918 *ITGB3*. При этом аллель С рассматриваемого полиморфизма, ассоциированного с повышенным риском развития ПЭ на фоне ЗРП, детерминирует возрастание аффинности мотивов ДНК к семи факторам транскрипции (BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1 и Zfx), является миссенс-мутацией и обуславливает аминокислотную замену Leu59Pro в β 3-субъединице интегрин, разнонаправленно связан с экспрессией пяти генов (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) и альтернативным сплайсингом двух генов (*EFCAB13*, *MRPL45P2*) в разных органах и тканях, влияет на уровень метилирования региона хромосомы 17 – chr17:42756782-42756832 [hg18 coord probe cg08085267] – в коре лобной и височной долей головного мозга и расположен в области функционально значимых регионов ДНК (промоторы и энхансеры) в патогенетически значимых для формирования ПЭ и ЗРП культурах клеток и органах.

Согласно информации генетической энциклопедии «Генокарта» (<https://genokarta.ru/gene/ITGB3>), ген *ITGB3* кодирует мембранный гликопротеин – β 3-субъединицу интегрин, который также известен как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (platelet glycoprotein GPIIIa). β 3-Субъединица интегрин, взаимодействуя с α -субъединицей интегрин (GPIIb), образует на мембране тромбоцитов комплекс, который является тромбоцитарным рецептором фибриногена. Находясь на поверхности тромбоцитов, данный рецептор взаимодействует с фибриногеном, обуславливает быструю агрегацию тромбоцитов, что имеет ключевое значение в процессе свертывания крови, результатом которого является образование тромбов. Активизация тромбообразования, обусловленного в том числе наследственными тромбофилиями, может приводить к разным осложнениям беременности (внутриутробная гибель плода, плацентарная недостаточность, ЗРП, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, ПЭ и др.) [3].

Следует отметить, что, согласно нашим данным, изучаемый в настоящей работе полиморфизм rs5918 наряду с важными регуляторными эффектами, которые он оказывает на ген *ITGB3*, влияет и на экспрессию и альтернативный сплайсинг еще пяти генов – *EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*, через которые он также может проявлять свои фенотипические эффекты. По материалам онлайн-информационного ресурса GeneCards (<http://www.genecards.org/>), ген *TBKBP1* кодирует TBK1-связывающий белок (TANK-связывающая киназа 1), который вовлечен в процессы реализации TNF/NF- κ B-биологического пути. Ген *THCAT158* (Thyroid Cancer-Associated Transcript 158) – это РНК-кодирующий ген, определяющий образование длинных некодирующих РНК (lncRNA class), обладающих разными множественными регуляторными эффектами. Ген *NPEPPS* определяет образование чувствительной к пуромидину аминокислоты. Данная цинковая металлопептидаза, локализованная как в цитоплазме, так и на клеточных мембранах, участвует в протеолитических процессах, регулирующих клеточный цикл (за счет гидролиза аминокислот с N-конца своего субстрата). Ген *EFCAB13* кодирует протеин EF-кальций-связывающий домен 13, а ген *MRPL45P2* является псевдогеном и кодирует митохондриальный рибосомальный протеин L45.

В литературе представлены результаты ряда ранее выполненных исследований, демонстрирующие связь полиморфизма rs5918 *ITGB3* с выкидышами (полиморфный

генетический вариант С у женщин с выкидышами встречался в 7 раз чаще в сравнении с женщинами без выкидышей) [16], привычным невынашиванием беременности (гетерозиготный генотип ТС является фактором риска) [17], ранней потерей плода (ОШ для аллеля С составляет 2,7) [18], ишемической болезнью сердца (ОШ для аллеля С составляет 2,40–4,71) [19], ранним возрастом возникновения и рецидивированием тромбоза глубоких вен у женщин моложе 45 лет (но не у мужчин); ОШ для аллеля С составляет 2,58 [20]. Следует отметить, что перечисленные результаты предыдущих исследований, а также полученные нами результаты однозначно указывают на рисковое значение полиморфного генетического варианта С rs5918 *ITGB3* как для развития разных нарушений репродукции (и в том числе осложнений беременности), так и других заболеваний. Важно отметить, что связь между полиморфизмом rs5918 *ITGB3* и развитием ПЭ у беременных с ЗРП в нашем исследовании выявлена впервые.

Заключение

Полиморфизм rs5918 гена *ITGB3* в 1,8 раза повышает риск развития ПЭ у беременных с ЗРП (ОШ 1,76–1,77, $p \leq 0,036$, $r_{perm} \leq 0,038$) и характеризуется выраженными функциональными эффектами: определяет повышение аффинности мотивов ДНК к семи транскрипционным факторам (BDP1, ELF1, IRF, NRSE, Pax-5, Sp1 и Zfx), является миссенс-мутацией и обуславливает аминокислотную замену Leu59Pro в β 3-субъединице интегрин, разнонаправленно связан с экспрессией пяти генов (*EFCAB13*, *TBKBP1*, *NPEPPS*, *MRPL45P2*, *THCAT158*) и альтернативным сплайсингом двух генов (*EFCAB13*, *MRPL45P2*), расположен в области функционально значимых регионов ДНК (промоторы и энхансеры) в патогенетически значимых для формирования ПЭ и ЗРП культурах клеток и органах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Than NG, Romero R, Tarca AL, et al. Integrated Systems Biology Approach Identifies Novel Maternal and Placental Pathways of Preeclampsia. *Front Immunol.* 2018;9:1661. DOI:10.3389/fimmu.2018.01661
2. Heshmat SH. Intrauterine Growth Restriction – A Review Article. *Anatomy Physiol Biochem Int J.* 2017;1(5):555-72. DOI:10.19080/APBJ.2017.01.555572
3. Simcox LE, Ormsher L, Tower C, Greer IA. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28418-28. DOI:10.3390/ijms161226104
4. Reshetnikov EA, Akulova LY, Dobrodomova IS, et al. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(3):623-32. DOI:10.1177/1470320313501217
5. Головченко О.В. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(4):139-49 [Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(4):139-49 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11
6. Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O, et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(3):390-5. DOI:10.1016/j.tjog.2018.11.035
7. Ефремова О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фоллатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2–3 степени. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2020;6(1):37-50 [Efremova OA. The study of the association of polymorphic loci of the

- folate cycle genes with the development of the 2-3-degree fetal growth restriction syndrome. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):37-50 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-4
8. Golovchenko O, Abramova M, Ponomarenko I, et al. Functionally significant polymorphisms of ESR1 and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:52-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.07.045
 9. Dugalić S, Petronijević M, Stefanović A, et al. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12799. DOI:10.1097/MD.00000000000012799
 10. Reshetnikov E, Zaruskaya O, Polonikov A, et al. Genetic markers for inherited thrombophilia are associated with fetal growth retardation in the population of Central Russia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(7):1139-44. DOI:10.1111/jog.13329
 11. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med*. 2002;347(1):19-25. DOI:10.1056/NEJM200207043470105
 12. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Altuchova OB, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;686:228-36. DOI:10.1016/j.gene.2018.11.042
 13. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфный локус rs314276 гена *LIN28B* ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;2:98-104 [Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the *LIN28B* gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019;2:98-104 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.2.98-104
 14. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Полиморфные локусы гена *LHCGR*, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic *LHCGR* gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.10.86-91
 15. Gibbs JR, van der Brug MP, Hernandez DG, et al. Abundant quantitative trait loci exist for DNA methylation and gene expression in human brain. *PLoS Genet*. 2010;6(5):e1000952. DOI:10.1371/journal.pgen.1000952
 16. Goncharova IA, Babushkina NP, Minaïcheva LI, et al. Prevalence of alleles of polymorphic variants Leu33Pro and Leu66Arg gene *ITGB3* among inhabitants of Siberia. *Genetika*. 2013;49(8):1008-12.
 17. Karami F, Askari M, Modarressi MH. Investigating Association of rs5918 Human Platelets Antigen 1 and rs1800790 Fibrinogen β Chain as Critical Players with Recurrent Pregnancy Loss. *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):98. DOI:10.3390/medsci6040098
 18. Ruzzi L, Ciarafoni I, Silvestri L, et al. Association of PLA2 polymorphism of the *ITGB3* gene with early fetal loss. *Fertil Steril*. 2005;83(2):511-2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.10.024
 19. Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PLA1/A2) polymorphism in the *ITGB3* gene and risk of coronary artery disease. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2016;1(1):e9-e15. DOI:10.5114/amsad.2016.59587
 20. Komsa-Penkova R, Golemanov G, Tsankov B, et al. Rs5918 *ITGB3* Polymorphism, Smoking, and BMI as Risk Factors for Early Onset and Recurrence of DVT in Young Women. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(6):585-95. DOI:10.1177/1076029615624778

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Диагностика серозного рака яичников высокой степени злокачественности Ia–Ic стадии по липидному профилю сыворотки крови

М.В. Юрова^{1,2}, В.Е. Франкевич¹, С.В. Павлович^{1,2}, В.В. Чаговец¹, Н.Л. Стародубцева¹, Г.Н. Хабас¹, Л.А. Ашрафян¹, Г.Т. Сухих^{1,2}

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Эпителиальный рак яичников (РЯ) занимает первое место по числу смертей среди заболеваний женских репродуктивных органов. Выявление более ранних стадий РЯ ассоциировано с улучшением исходов, однако сопряжено со сложностями.

Цель. Изучить возможность выявления РЯ на Ia–Ic стадиях при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией липидного профиля сыворотки крови.

Материалы и методы. С ноября 2019 по июль 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» проведено наблюдательное исследование «случай-контроль». В него включили 41 пациента: 1-я группа (основная) – 28 больных серозным РЯ высокой степени злокачественности I–IV стадии, 2-я группа (контрольная) – 13 условно здоровых женщин. Экстракты липидов сыворотки крови получали в соответствии с модифицированным методом Фолча. Анализ состава образцов проводили с помощью масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением. Непараметрическим методом Манна–Уитни выявлены статистически значимо различимые липиды. При использовании дискриминантного анализа ортогональных проекций на скрытые структуры (OPLS-DA) выполнялось построение дифференциальных OPLS-моделей.

Результаты. Первая OPLS-модель позволила кластеризовать пациентов с РЯ и без него на основании 128 липидов ($R^2=0,87$, $Q^2=0,80$, площадь под ROC-кривой $AUC=1$, чувствительность и специфичность 100%). Вторая модель ранжировала пациентов с I–II стадией РЯ и обследуемой группой контроля (108 липидов, $R^2=0,97$, $Q^2=0,86$). Третья модель построена для дифференциации ранних (Ia–Ia; $n=5$) и распространенных (IIa–IVa; $n=23$) стадий РЯ: $R^2=0,96$, $Q^2=1,00$, $AUC=0,99$. Содержание липидов ряда классов (диглицериды, триглицериды, фосфатидилхолины, этаноламины, сфингомиелины, церамиды, фосфатидилсерин, фосфоинозитолы, простагландины) значимо различалось в изучаемых группах.

Заключение. Идентификация липидного профиля крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией липидного профиля сыворотки крови позволяет отличить здорового человека от пациентов с II–IV и Ia–Ic стадиями РЯ, что свидетельствует о возможности использования в составе диагностической панели в качестве маркерных онколипидов более ранних стадий РЯ.

Ключевые слова: липидом, масс-спектрометрия, омиксные технологии, онколипиды, серозный рак яичников

Для цитирования: Юрова М.В., Франкевич В.Е., Павлович С.В., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л., Хабас Г.Н., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Диагностика серозного рака яичников высокой степени злокачественности Ia–Ic стадии по липидному профилю сыворотки крови. Гинекология. 2021; 23 (4): 335–340. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200911

ORIGINAL ARTICLE

Diagnosis of Ia–Ic stages of serous high-grade ovarian cancer by the lipid profile of blood serum

Mariia V. Iurova^{1,2}, Vladimir E. Frankevich¹, Stanislav V. Pavlovich^{1,2}, Vitaliy V. Chagovets¹, Nataliya L. Starodubtseva¹, Grigory N. Khabas¹, Lev A. Ashrafyan¹, Gennady T. Sukhikh^{1,2}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Ovarian cancer is the first fatal malignancy of the female reproductive system. Early detection is associated with better outcomes, but is significantly difficult because of asymptomatic or low-symptomatic course.

Aim. To study the possibility of detecting of OC in early stages (Ia–Ic) by the lipid profile of blood serum obtained using high-performance liquid chromatography with mass spectrometric (MS) detection.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Юрова Мария Владимировна – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), специалист ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

Франкевич Владимир Евгеньевич – канд. физ.-мат. наук, рук. отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

✉ Mariia V. Iurova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

Vladimir E. Frankevich – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Materials and methods. An observational "case-control" study was conducted in period November 2019 – July 2020 in the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. 41 patients were included: group 1 (main) – 28 patients with histologically verified high grade serous ovarian cancer of I–IV FIGO stage, group 2 (control) – 13 conditionally healthy women. Venous blood samples were collected immediately before the operation. Extracts of serum lipids were obtained in accordance with the modified Folch method. The composition of the samples was analyzed by electrospray ionization MS. Using the method of discriminant analysis and orthogonal projections to latent structures (OPLS-DA) were building OPLS-models based on profile of significant lipids. The comparison based on the non-parametric Mann–Whitney test.

Results. The presence of 128 lipids in blood serum samples makes a major contribution to the OPLS-models, that are different for patients with I–IV OC stage and controls. The OPLS-model parameters are: $R^2=0.87$ and $Q^2=0.80$, the area under the ROC curve reached 1, sensitivity and specificity of the model – 100%. The second OPLS-model was developed to assign patients to 13 blood serum samples of the control group or to 5 blood samples of patients with I–II stages of OC: 108 lipids made the main contribution to this model ($R^2=0.97$, $Q^2=0.86$). The third OPLS-model was constructed to distinguish patients with earlier (Ia–Ia stages; $n=5$) and advanced (IIa–IVa; $n=23$) stages: $R^2=0.96$ and $Q^2=1.00$, $AUC=0.99$. Diglycerides, triglycerides, phosphatidylcholines, ethanolamines, sphingomyelins, ceramides, phosphatidylserines, phosphoinositols and prostaglandins significantly differ in the blood serum samples of patients with Ia–Ic stages of OC and patients with II–IV stages and controls, that indicates the diagnostic value.

Conclusion. It is possible to distinguish a healthy person from patient with Ia–Ic or II–IV stages of OC. Serum oncolipids profile obtained by high-performance liquid chromatography with MS detection can be used as markers of early stages of OC, that are associated with better prognosis.

Keywords: lipidome, mass spectrometry, omics technologies, oncolipids, ovarian cancer

For citation: Iurova MV, Frankevich VE, Pavlovich SV, Chagovets VV, Starodubtseva NL, Khabas GN, Ashrafyan LA, Sukhikh GT. Diagnosis of Ia–Ic stages of serous high-grade ovarian cancer by the lipid profile of blood serum. *Gynecology*. 2021; 23 (4): 335–340. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200911

Введение

Злокачественные опухоли яичников занимают значимое место в структуре онкогинекологических заболеваний. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (USCS Data Visualizations – CDC), рак яичников (РЯ) занимает 2-е место по распространенности онкологических заболеваний у женщин [1], 1-е – по числу смертей от злокачественных новообразований репродуктивных органов и 4-е – в структуре смертей, обусловленных онкологическими заболеваниями [2].

В связи с отсутствием эффективных мер, направленных на выявление РЯ на ранних стадиях, в 2/3 случаев диагноз устанавливается на III–IV стадии [3], когда 5-летняя выживаемость не превышает 27%, в то время как при обнаружении в I–II она достигает 74% [4, 5]. Возраст 80–90% больных составляет 20–65 лет [6].

Вследствие недостаточной информативности какого-либо одного биомаркера необходимо рассматривать возможность выявления набора веществ, отличающих одно состояние пациента от другого [7]. Одним из самых перспективных подходов для диагностики данного онкологического заболевания на сегодняшний день является метаболомный анализ, осуществляемый методами масс-спектрометрии (МС). Метабо-

ломный подход включает комбинированное использование хроматографических, спектрометрических и спектроскопических методов анализа образцов совместно со статистической и биоинформатической обработкой экспериментальных данных. Основным аналитическим методом в липидомике является высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия – ВЭЖХ-МС (HPLC – High performance liquid chromatography), позволяющая выполнить предварительное разделение веществ анализируемой пробы. Анализ и интерпретация данных предполагают методы создания мультипараметрических классификационных моделей для проверки диагностической точности выявленных биомаркеров.

Ярд липидов обладает опухоль-иницирующей активностью, в связи с чем введен термин «онколипид» [8]. Показано, что высокое содержание разнообразных онколипидов в микроокружении опухоли отображает их способность инициировать и поддерживать процессы инвазии [8, 9].

МС-подходы для определения изменений липидома крови характеризуются малыми временами и относительной простотой приготовления образцов, а также высокой информативностью получаемых результатов. Регистрируемые в процессе эксперимента характеристические масс-спектры, называемые также «отпечатки пальцев» (fingerprints),

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», зав. учебной частью каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru

Чаговец Виталий Викторович – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомики и метаболомики репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vvchagovets@gmail.com

Стародубцева Наталия Леонидовна – канд. биол. наук, зав. лаб. протеомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, рук. отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_khabas@oparina4.ru

Ашрафян Левон Андреевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: levaa2004@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-6396-4948

Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», зав. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru

Vitaliy V. Chagovets – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vvchagovets@gmail.com

Nataliya L. Starodubtseva – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Grigory N. Khabas – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_khabas@oparina4.ru

Lev A. Ashrafyan – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: levaa2004@yahoo.com; ORCID: 0000-0001-6396-4948

Gennady T. Sukhikh – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru

позволяют создать классификационную модель для отнесения данного образца сыворотки или плазмы крови к группе нормы или патологии.

Поскольку в настоящее время отсутствуют адекватные способы высокоточной ранней и предоперационной диагностики РЯ (Ia–Ic стадия по классификации Международной федерации гинекологов и акушеров – FIGO), очевидна необходимость разработки неинвазивных методов объективной диагностики.

Цель исследования – изучение возможности выявления эпителиального серозного РЯ высокой степени злокачественности (high grade) на более ранних (Ia–Ic) стадиях.

Материалы и методы

С ноября 2019 по июль 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» проведено наблюдательное клиническое исследование «случай-контроль». Объект исследования: 1-я группа (основная) – 28 пациентов отделения инновационной онкологии и гинекологии с гистологически верифицированным РЯ Ia–Ic (1-я подгруппа) и IIa–IVa (2-я подгруппа) стадий по классификации FIGO, у которых до оперативного вмешательства выполнили взятие сыворотки крови; 2-я группа (контрольная) – 13 условных женщин, добровольно принявших участие в исследовании, отобранных на основании данных анкетирования и стандартного клинического обследования (клинический анализ крови, ультразвуковое исследование органов малого таза).

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 55 лет и информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: первично-множественный опухолевый процесс, гистотип опухоли, отличающийся от серозного РЯ высокой степени злокачественности (high grade), BRCA-мутация (ген рака молочной железы), сопутствующая патология (сахарный диабет, острый или хронический воспалительный процесс и/или инфекционное заболевание и пр.), беременность на момент взятия крови.

Сбор образцов венозной крови в пробирки осуществляется непосредственно перед операцией до введения антибактериальных, обезболивающих и других препаратов. Во избежание погрешностей при получении результатов анализа крови доставку образцов в биобанк выполнили в течение 30 мин.

До проведения анализа липидного состава сыворотки крови все образцы распределили по группам. Забранная кровь центрифугируется 20 мин при 300 g (g – единица относительного центробежного ускорения, гравитационная постоянная, равная 980 м/с²) и 4°C. Затем надосадочная жидкость отбирается и центрифугируется 10 мин при 12 000 g и комнатной температуре. После центрифугирования полученная сыворотка крови разливается в пробирки по 0,5 мл. Все пробирки маркируются и замораживаются при температуре -80°C и могут храниться до 2 лет.

Экстракты липидов получали в соответствии с модифицированным методом Фолча. В ходе данного эксперимента к 40 мкл образца сыворотки добавляли 480 мкл смеси хлороформ-метанол (2:1), смесь подвергалась действию ультразвука на протяжении 10 мин, после чего ее дополнили 150 мкл воды. Смесь центрифугировали в течение 5 мин при 13 000 g и температуре окружающей среды. Отбирали органический слой, содержащий липиды, подвергали его вакуумной сушке, затем повторно растворяли в смеси 100 мкл изопропанола и 100 мкл ацетонитрила для последующего МС-анализа.

Липидные экстракты анализировали на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Герме-

ринг, Германия), соединенном с анализатором Maxis Impact qTOF, снабженным источником с электрораспылительной ионизацией (Bruker Daltonics, Бремен, Германия). В колонку Zorbax XDB-C18 (250×0,5 мм, 5 мкм, Agilent, США) вводили 3 мкл образца. Разделение липидов проводили при скорости потока 35 мкл/мин, используя воду-ацетонитрил (при соотношении объемов 40:60) с 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония в качестве растворителя А и изопропанол/ацетонитрил/воду (при соотношении объемов 90:8:2) с 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония в качестве растворителя В путем линейного градиента от 30 до 95% растворителя В в течение 25 мин. Температура колонки 50°C. Масс-спектры получали в режиме положительных ионов в диапазоне отношения массы к заряду, равному 400–1000, со следующими настройками: напряжение на капилляре 4,1 кВ, давление распыляющего газа 0,7 баррелей, скорость потока осушающего газа 6 л/мин, температура осушающего газа 200°C. Tandemные МС-эксперименты проводились со следующими параметрами: 3 наиболее интенсивных пика выбраны после полного сканирования в полном диапазоне масс и фрагментированы столкновительной диссоциацией с энергией 35 электро-вольт. Время исключения иона из анализа составило 1 мин.

Полученные данные подверглись дискриминантному анализу ортогональных проекций на скрытые структуры (OPLS-DA) с предварительным масштабированием по Парето [10]. Затем произведены оценка чувствительности и специфичности, а также ожидаемой точности классификации новых показателей для определения диагностической ценности этой классифицирующей модели и анализ важности вклада независимых переменных в проекции (VIP – variable importance in projection), полученных в OPLS-моделях. Для идентификации соединений, наиболее существенных для создания фенотипической классификации в исследовании, использовали их точную массу и характерные тандемные масс-спектры.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с помощью скриптов, написанных на языке R [11] в RStudio [12]. Статистическую значимость отличия уровней исследуемых метаболитов между группами анализировали по результатам теста Манна-Уитни и методу логистической регрессии с оценкой площади под ROC-кривой (AUC). При величине p -value $\leq 0,05$ отличие принимали за статистически значимое, $\leq 0,01$ – очень значимое, $\leq 0,001$ – максимально значимое.

Результаты

Отобрали 41 образец сыворотки крови пациентов с РЯ Ia–Ic (n=5) и IIa–IVb стадиями (n=23) по FIGO, а также наблюдаемых из группы контроля (n=13).

Для выявления пациентов со злокачественным серозным новообразованием яичников построили OPLS-модель по данным, полученным в результате МС-анализа образцов сыворотки, взятых у больных I–IV стадией РЯ (n=28) и наблюдаемых из группы контроля (n=13).

На рис. 1 представлен график счетов построенной OPLS-модели. Зеленые точки соответствуют наблюдаемым из группы контроля, красные точки – пациентам с РЯ I–IV стадиями по FIGO. На графике счетов наблюдается четкая группировка точек в 2 кластера вдоль первой главной компоненты. На качество созданной статистической модели указывают рассчитанные для нее характеристики. Оценочный параметр модели R^2 , который отображает долю данных, описанных созданной моделью с использованием скрытых переменных, достиг 0,87 и превышает нижнюю допустимую для этой

Рис. 1. График счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа МС-данных, полученных в режиме положительных ионов для образцов из групп контроля (зеленые точки) и основной – РЯ I–IV стадии (красные точки).

Fig. 1. Score plot built on the results of OPLS-DA analysis of mass spectrometric (MS) data obtained in the positive ion mode for samples from the control group (green dots) and the main group – I–IV stage ovarian cancer – OC (red dots).

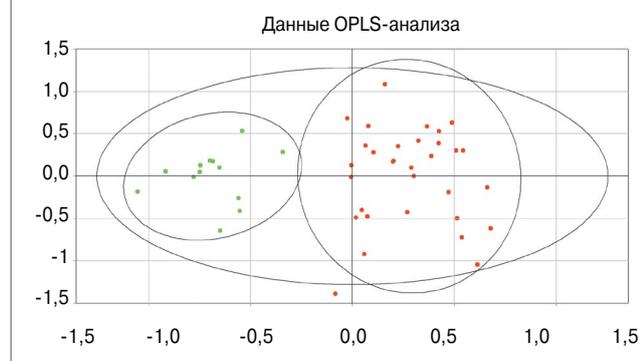
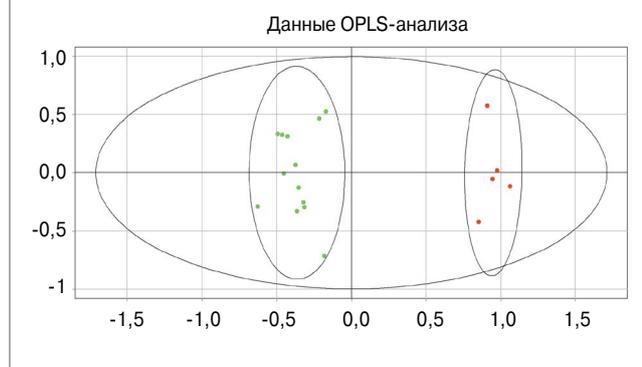


Рис. 2. График счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа МС-данных, полученных в режиме положительных ионов для образцов из групп контроля (зеленые точки) и основной – РЯ Ia–Ic стадии (красные точки).

Fig. 2. Score plot built on the results of OPLS-DA analysis of MS- data obtained in the positive ion mode for samples from the control group (green dots) and the main group – Ia–Ic stage OC (red dots).



величины границу, равную 0,5. Оценочный параметр Q^2 , показывающий ожидаемую точность прогнозирования новых данных, поднялся до значения 0,80, что выше допустимой границы, равной 0,4, более чем в 2 раза. Чувствительность и специфичность ROC-кривой этой OPLS-модели достигли 1. Таким образом, данная модель может быть использована для отнесения анализируемых образцов к той или иной клинической подгруппе.

На рис. 2 приведен график счетов, построенный по результатам OPLS-анализа МС-данных образцов крови пациентов из группы контроля ($n=13$) и пациентов с Ia–Ic стадией РЯ ($n=5$). На высокое качество данной модели указывают рассчитанные величины $R^2=0,97$ и $Q^2=0,86$. Наибольший вклад в данную модель дают 108 из 345 идентифицированных липидов с $VIP>1$. Уровни 58 липидов в образцах сыворотки больных на ранних стадиях статистически значимо снижены в 2–4 раза по сравнению с пациентами из группы контроля, уровни 9 липидов повышены при РЯ.

Рис. 3. График счетов, построенный по результатам OPLS-DA-анализа МС-данных, полученных в режиме положительных ионов для образцов из групп больных РЯ Ia–Ic (красные точки) и IIa–IVa (синие точки) стадий.

Fig. 3. Score plot built on the results of OPLS-DA analysis of MS data obtained in the positive ion mode for samples from groups of patients with Ia – Ic stage OC (red dots) and IIa–IVa stage OC (blue dots).

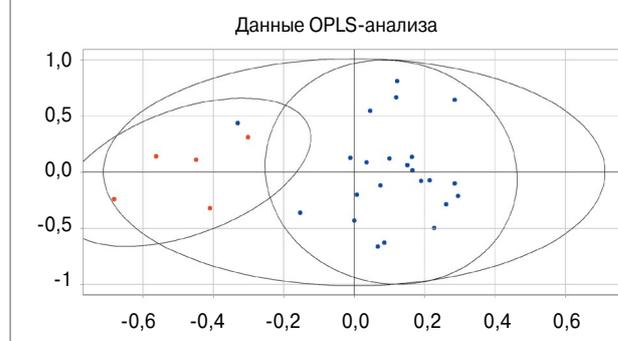
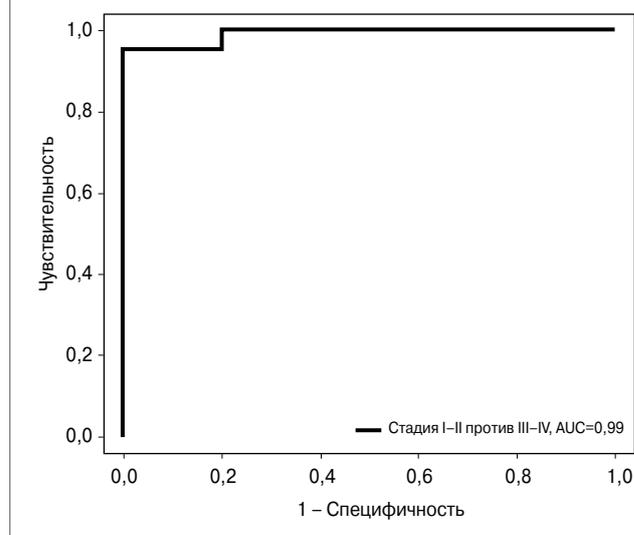


Рис. 4. ROC-кривая модели OPLS-DA, разработанной на основании уровней липидов в крови в группах больных РЯ Ia–Ic и IIa–IVa стадий.

Fig. 4. ROC-curve of the OPLS-DA model, developed on the basis of blood lipid levels in groups of patients with Ia–Ic OC and IIa–IVa stage OC.



Проведено сравнение липидных профилей в образцах сыворотки крови 28 больных из группы более ранних (Ia–Ic стадии; $n=5$) и распространенных стадий (IIa–IVa; $n=23$). Построенная в ходе сравнения OPLS-модель характеризовалась чувствительностью 0,96, специфичностью 1 и $AUC=0,99$. Наиболее существенными для создания данной модели были 99 липидов. Таким образом, предлагаемый метод демонстрирует точность в дифференциации различных стадий серозного РЯ методом ВЭЖХ-МС.

На рис. 3 представлен график счетов, построенный по результатам OPLS-анализа МС-данных, полученных в режиме положительных ионов для образцов из групп РЯ Ia–Ic (красные точки) и IIa–IVa стадии (синие точки). В данной модели $VIP>1$ было у 99 липидов. ROC-анализ модели (рис. 4) показал, что ее чувствительность равна 0,96, специфичность 1 и $AUC=0,99$.

Обсуждение

В настоящем исследовании показана возможность идентификации различий липидного состава сыворотки крови пациентов с более ранними стадиями серозного РЯ посредством анализа образцов с помощью ВЭЖХ-МС. Весомый вклад в построение различных классификационных моделей внесли диглицериды, триглицериды, фосфатидилхолины, этаноламины, сфингомиелины, церамиды, фосфатидилсерин, фосфоинозитолы и простагландин.

Несмотря на то, что метод ВЭЖХ-МС не является рутинным для использования в клинической практике, он один из наиболее точных для установления биохимических изменений метаболома [8]. Липиды представляют собой «удобный» объект для изучения и построения наглядных диаграмм: например, фосфолипиды хорошо ионизируются и поэтому представлены в масс-спектре интенсивными пиками. В масс-спектре определяют разнообразные молекулярные виды липидов, как было отмечено, некоторые из которых специфичны для РЯ.

Полученные данные сопоставлены с результатами исследований, изложенных в доступной мировой литературе, и, согласно проведенному анализу, имеют ряд преимуществ. М. Nilvo и соавт. (2016 г.) обнаружили повышение уровня гидроксипутирата (2,4-дигидроксипутират, 3,4-дигидроксипутират) в сыворотке крови больных серозным РЯ высокой степени злокачественности по сравнению с образцами из группы контроля, а также ученые предположили прогностическое значение данного потенциального маркера [9, 13]. Однако ограничением этого исследования и многих других является преобладание в структуре исследуемых пациентов с III–IV стадией, что сужает спектр возможностей настоящего метода для диагностики более ранних стадий.

М. Buas и соавт. (2016 г.) провели исследование «случай-контроль», в процессе которого проанализировали по 50 образцов плазмы крови пациентов, подвергшихся оперативному лечению по поводу объемного образования яичников серозного гистотипа, – рака или доброкачественной опухоли (группа контроля). Образцы исследовали с помощью ВЭЖХ-МС. Установлено, что 34 метаболита из 372 обнаруженных статистически значимо отличались в группах. Авторы пришли к выводу, что выявленные отличия метаболического профиля могут способствовать повышению точности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний яичников [14]. После исключения образцов плазмы пациентов, у которых не изучен маркер СА-125, в исследовании осталось лишь 84 образца (44 – РЯ; 40 – доброкачественные опухоли в группе контроля). В исследовании включили только женщин постменопаузального возраста, что также следует отнести к важному ограничению дизайна рассматриваемого анализа. Помимо этого, использование крови пациентов с наличием доброкачественного объемного образования яичников в качестве группы контроля не исключает «химеризм» липидного профиля, который может быть характерен для каждого заболевания. В связи с чем более информативные и точные данные могут быть получены при сравнении с исследуемой группой пациентов, где при скрининго-диагностическом обследовании отсутствовали результаты, указывающие на объемные образования яичников («здоровые добровольцы»). Аналогично описанному исследованию в работе У. Ноу и соавт. (2016 г.) группу контроля составили пациенты с наличием патологии репродуктивных органов: несмотря на достаточно большую выборку пациентов, сопоставление липидных профилей крови проводилось между группами пациентов с РЯ, доброкачественными образованиями яичников и мио-

мой матки [15], – ранее доказан вклад каждого из заболеваний в изменение липидного профиля крови, что необходимо учитывать при наборе группы контроля. Однако авторы получили важные сведения об изменении липидома – снижение в плазме крови пациентов с РЯ уровня глицеролипидов наряду с повышением сфинголипидов.

Принципиальной особенностью, которую также следует учитывать при планировании исследования, посвященного диагностике РЯ, является этапность, заключающаяся в возможности выявить группу пациентов со злокачественным процессом, радикально отличимую от пациентов группы контроля, состоящей из обследованных женщин с исключенной патологией. Затем вторым этапом необходимо провести внутригрупповое сравнение больных Ia–Ic и IIa–IVa стадий, чтобы различить пациентов с более ранними стадиями и из группы контроля. Данная последовательность позволяет дифференцировать ранние стадии заболевания от нормы и прогрессирующих стадий РЯ.

Это исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, оно проведено на малой выборке пациентов, и полученные данные являются предварительными. Однако модели логистической регрессии продемонстрировали высокую ценность AUC, в связи с чем полученные результаты можно учитывать для определения наличия тенденций. Во-вторых, группы различаются по коморбидности (пациенты с РЯ имеют более отягощенный соматический анамнез по наличию ишемической болезни сердца, атеросклероза и прочих состояний). Указанные факторы могут являться конфаундерами, т.е. оказывать существенное влияние на качественный и количественный состав липидного профиля крови. Для преодоления ограничений данного исследования требуются дальнейшее изучение с включением большего числа пациентов в исследуемую группу, а также проведение валидирующего этапа.

Заключение

В представленном исследовании изучена возможность выявления эпителиального серозного РЯ высокой степени злокачественности на более ранних (Ia–Ic) стадиях посредством двухэтапного попарного сравнения выборок с применением многомерного OPLS-анализа. Суммарно методом ВЭЖХ-МС идентифицировано 345 липидов различных классов. Наиболее значимыми при создании моделей можно назвать фосфатидилхолины, этаноламины, диглицериды, триглицериды, сфингомиелины, фосфатидилсерин, церамиды, фосфоинозитолы и простагландин.

Регистрация изменений липидного профиля, ассоциированных с опухолевым процессом при РЯ в виде МС-отпечатков пальцев, и дальнейшее создание классифицирующих моделей продемонстрировали возможность различать липидный профиль здорового человека, а также больных РЯ IIa–IVa стадии заболевания от пациентов с Ia–Ic, выявление которых с помощью стандартных методов диагностики сопряжено с существенными трудностями наряду с тем, что именно их лечение сопровождается более благоприятным прогнозом.

Внедрение предлагаемого метода в практическое здравоохранение позволит усовершенствовать алгоритмы обследования и ведения пациентов со злокачественными серозными новообразованиями яичников.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Благодарность. Все материалы, использованные для проведения представленного исследования, подверглись обработке и хранились в биобанке ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Acknowledgment. All materials used for this study were processed and stored in the biobank of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Расшифровка National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания Минздрава России «Разработка подходов для неинвазивной диагностики эндометриоза на основе омиксных технологий». Номер госрегистрации: АААА-А19-119021490132-9 на период 01.01.19–31.12.21.

Funding. This work was carried out with the financial support of the state assignment of the Ministry of Health of Russia "Development of approaches for non-invasive diagnosis of endometriosis based on omix technologies". State registration number: АААА-А19-119021490132-9 for the period 01.01.19–31.12.21.

Литература/References

1. USCS Data Visualizations – CDC. 2020 Available at: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html> Accessed: 15.04.2021.
2. Koirala P, Moon AS, Chuang L. Clinical Utility of Preoperative Assessment in Ovarian Cancer Cytoreduction. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):568.
3. Schorge JO, Clark RM, Lee SI, Penson RT. Primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: Are you a believer or a dissenter? *Gynecol Oncol*. 2014;135(3):595-605.
4. Maringe C, Walters S, Butler J, et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: Evidence from the international cancer benchmarking partnership. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):75-82.
5. Warren LA, Shih A, Renteira SM, et al. Analysis of menstrual effluent: Diagnostic potential for endometriosis. *Mol Med*. 2018;24(1):1.
6. Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C. Pathobiology of ovarian carcinomas. *Chin J Cancer*. 2015;34(1):50-5.
7. Pavlovich SV, Yurova MV, Melkumyan AG, et al. Biomarkers in ovarian neoplasms: opportunities, limitations, and prospects for using in reproductive-aged women. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;11:65-73. DOI:10.18565/aig.2019.11.65-73
8. Xu Y. Lysophospholipid signaling in the epithelial ovarian cancer tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(7):227.
9. Hilvo M, de Santiago I, Gopalacharyulu P, et al. Accumulated metabolites of hydroxybutyric acid serve as diagnostic and prognostic biomarkers of ovarian high-grade serous carcinomas. *Cancer Res*. 2016;76(4):796-804.
10. Trygg J, Wold S. Orthogonal projections to latent structures (O-PLS). *J Chemometrics*. 2002;16(3):119-28.
11. R CoreTeam (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at: <https://www.R-project.org/> Accessed: 15.04.2021.
12. RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. Available at: <http://www.rstudio.com/> Accessed: 15.04.2021.
13. Braicu EI, Darb-Esfahani S, Schmitt WD, et al. High-grade ovarian serous carcinoma patients exhibit profound alterations in lipid metabolism. *Oncotarget*. 2017;8(61):102912-22.
14. Buas MF, Gu H, Djukovic D, et al. Identification of novel candidate plasma metabolite biomarkers for distinguishing serous ovarian carcinoma and benign serous ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):138-44.
15. Hou Y, Li J, Xie H, et al. Differential plasma lipids profiling and lipid signatures as biomarkers in the early diagnosis of ovarian carcinoma using UPLC-MS. *Metabolomics*. 2016;12(2):1-12.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Сравнительная оценка результатов иммуноцитохимического исследования коэкспрессии p16/Ki-67 среди больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека

Т.В. Клинышкова^{✉1}, И.Б. Самосудова², М.С. Буян³

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²Клинико-диагностический центр «Ультрамед», Омск, Россия;

³БУЗОО «Гинекологическая больница», Омск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить результаты иммуноцитохимического исследования двойного окрашивания p16/Ki-67 в цервикальном эпителии больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN), ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого риска (ВР), в сравнении с пациентками без цервикальной патологии.

Материалы и методы. Сравнительное исследование включало результаты обследования 75 пациенток. Выделено 4 группы в соответствии с критериями включения. Пациентки с верифицированной CIN1 составили 1-ю основную группу (n=21), женщины с верифицированной CIN2–CIN3 – 2-ю основную группу (n=26). Пациентки без цервикальной патологии составили группу сравнения (n=15) при наличии латентной ВПЧ-инфекции и группу контроля (n=13). Средний возраст женщин с цервикальной ВПЧ-инфекцией составил 26,4±6,13 года, группы контроля – 25,9±6,97 года. Методы исследования: жидкостная цитология, кольпоскопия, гистологическое исследование; методы определения ДНК ВПЧ ВР; иммуноцитохимическое исследование для определения двойного окрашивания маркеров p16/Ki-67, статистический анализ.

Результаты. Позитивный результат двойного окрашивания p16/Ki-67 преобладал среди пациенток основных групп с CIN (31,9%) в сравнении с пациентками без цервикальной патологии (3,6%; p=0,003) и коррелировал с выраженностью кольпоскопических признаков (rs=+0,397, p=0,0004). В 1-й основной группе и в группе сравнения были зафиксированы случаи позитивного результата двойного окрашивания маркеров p16/Ki-67 в эпителии без существенных различий между группами (9,5 и 6,6% соответственно, p>0,05). Во 2-й основной группе пациенток позитивный цитологический тест двойного окрашивания эпителия экзоцервикса доминировал относительно 1-й основной, групп сравнения и контроля (50%, p=0,003, p=0,005, p=0,001 соответственно). В группе контроля отрицательный результат двойного окрашивания эпителия отмечен во всех случаях.

Заключение. Степень тяжести CIN влияет на частоту экспрессии p16/Ki-67 по данным иммуноцитохимического исследования. Каждой второй пациентке с CIN2+, ассоциированной с ВПЧ ВР, имеет позитивный результат двойного окрашивания цервикального эпителия, при CIN1 он наблюдается в 9,5% случаев (p=0,003). Среди пациенток с CIN1 установлено отсутствие различий коэкспрессии p16/Ki-67 в эпителиальных клетках в сравнении с женщинами без цервикальной патологии.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, CINtec PLUS, p16/Ki-67

Для цитирования: Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Буян М.С. Сравнительная оценка результатов иммуноцитохимического исследования коэкспрессии p16/Ki-67 среди больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека. Гинекология. 2021; 23 (4): 341–345. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200949

ORIGINAL ARTICLE

Comparative evaluation of the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 coexpression in patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus

Tatiana V. Klinyshkova^{✉1}, Irina B. Samosudova², Mariia S. Buyan³

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Clinical and diagnostic center “Ultramed”, Omsk, Russia;

³Gynecological Hospital, Omsk, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

✉Клинышкова Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ.
E-mail: klin_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184

Самосудова Ирина Болеславовна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог КДЦ «Ультрамед». ORCID: 0000-0002-2853-0471

Буян Мария Сергеевна – канд. мед. наук, акушер-гинеколог БУЗОО «Гинекологическая больница». E-mail: mam_agata@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8413-3809

✉Tatiana V. Klinyshkova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University.
E-mail: klin_tatyana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0544-8184

Irina B. Samosudova – Cand. Sci. (Med.), Clinical and diagnostic center “Ultramed”. ORCID: 0000-0002-2853-0471

Mariia S. Buyan – Cand. Sci. (Med.), Gynecological Hospital.
E-mail: mam_agata@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8413-3809

Abstract

Aim. To evaluate the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 double staining in the cervical epithelium of patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with high-risk human papillomavirus (HPVhr) in comparison with patients without cervical pathology.

Materials and methods. The comparative study included the results of examination of 75 patients divided into 4 groups. Patients with CIN1 comprised the 1st main group (n=21), women with CIN2–CIN3 – the 2nd main group (n=26), the comparison group consisted of patients with latent HPV infection (n=15) and the control group (n=13). The average age of women with cervical HPV infection was 26.4±6.13 years. Methods of investigation: liquid cytology, colposcopic, histological examination; methods for determining HPVhr DNA; immunocytochemical examination for determining double staining of p16/Ki-67 markers, statistical analysis.

Results. A positive p16/Ki-67 double staining test prevailed among patients with CIN (31.9%) compared to patients without cervical pathology (3.6%) ($p=0.003$) and correlated with the severity of colposcopic signs ($r_s=+0.397$, $p=0.0004$). In the 1st main group of patients with verified CIN1 and in the comparison group of patients with latent infection, isolated cases of a positive test of double staining of p16/Ki-67 markers in the epithelium were recorded without significant differences between the groups (9.5 и 6.6%, $p>0.05$). In the 2nd main group of patients with verified CIN2, CIN3, a positive test of double staining of p16 and Ki-67 was observed in every second case, dominating relative to the 1st group, the comparison group and the control group ($p=0.003$, $p=0.005$, $p=0.001$ respectively). In the control group, a negative double staining test was established in all cases.

Conclusion. Every second patient with CIN2+ associated with HPVhr has a positive test of double staining of the cervical epithelium, with CIN1 it is observed in 9.5% of cases ($p=0.003$). Among patients with CIN1, there were no differences in the expression of p16/Ki-67 in epithelial cells compared to women without cervical pathology. The data of the immunocytochemical study of p16/Ki-67 in the cervical epithelium of HPVhr – positive patients with CIN should be taken into account when choosing a differentiated management strategy.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, CINtec PLUS, p16/Ki-67

For citation: Klinyshkova TV, Samosudova IB, Buyan MS. Comparative evaluation of the results of an immunocytochemical study of p16/Ki-67 coexpression in patients with cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. Gynecology. 2021; 23 (4): 341–345. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.200949

Актуальность

Последнее десятилетие характеризуется ежегодным увеличением пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ) [1]. Распространенность РШМ в масштабах России выросла с 111,6 в 2009 г. до 126,8 на 100 тыс. женского населения в 2019 г. Заболеваемость РШМ на протяжении последних лет находится на второй позиции после рака тела матки в структуре раков гениталий в стране [2].

В связи с этим актуальны совершенствование методов диагностики цервикальной папилломавирусной инфекции и своевременное лечение пациенток с предраком, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ). При разработке профилактических стратегий, основанных на детекции ВПЧ высокого риска (ВР), проводится углубленное изучение маркеров пролиферации, метилирования при цервикальной ВПЧ-инфекции и их внедрение в клиническую практику [3–6].

Среди прогностических маркеров риска большое внимание уделяется p16ink4a – протеину, участвующему в контроле клеточного цикла, маркеру пролиферации – Ki-67, возможность определения которых осуществляется посредством иммуноморфологического исследования. Показано, что среди ВПЧ-положительных пациенток риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN)3+ значительно выше среди p16-положительных (4,7%) в сравнении с p16-негативными пациентками (0,8%) [6]. Гиперэкспрессию p16 называют маркером CIN2 и связывают с высоким риском CIN3+ в течение 3 лет у ВПЧ ВР-положительных женщин, особенно в возрасте 35–60 лет.

Установлено, что диагностическое значение имеет не столько изолированное определение p16ink4a или Ki-67, сколько одновременное их обнаружение (коэкспрессия) в результате иммуноцитохимического (ИЦХ) исследования в виде двойного окрашивания (dual stain). Признается также, что p16/Ki-67 – надежный инструмент стратификации риска среди ВПЧ-положительных женщин. Учитывая опыт предыдущих исследований, научный интерес имеет оценка коэкспрессии биомаркеров при ВПЧ-ассоциированных CIN в сравнительном контексте.

Цель исследования – оценить результаты ИЦХ-исследования двойного окрашивания p16/Ki-67 в цервикальном эпителии больных с ВПЧ ВР-ассоциированными CIN в сравнении с пациентками без цервикальной патологии.

Материалы и методы

Сравнительное ретроспективное исследование включало результаты обследования 75 пациенток, сформированы 4 группы в соответствии с критериями включения. Пациентки с CIN составили две основные группы: CIN1 (средний возраст – 24,9±3,77 года) – 1-ю основную группу (n=21), CIN2–CIN3 (средний возраст – 29,1±7,22 года) – 2-ю основную группу (n=26). Пациентки без цервикальной патологии составили две группы: группу сравнения и группу контроля. Группа сравнения включала пациенток с латентной ВПЧ-инфекцией (средний возраст – 25,7±5,63 года; n=15), группа контроля – 13 женщин (средний возраст – 25,9±6,97 года).

Общие критерии включения для всех групп: репродуктивный возраст пациенток, наличие результатов ВПЧ-теста, жидкостной цитологии, ИЦХ-исследования цервикального материала на p16/Ki-67, кольпоскопия. Критерии включения в 1-ю основную группу: наличие позитивного цервикального ВПЧ-теста, аномальная кольпоскопическая картина, гистологическая верификация CIN1. Критерии включения во 2-ю основную группу: наличие позитивного цервикального ВПЧ-теста, гистологическая верификация CIN2, CIN3.

Критерии включения в группу сравнения: наличие позитивного ВПЧ-теста, NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) по данным цитологического исследования, отсутствие аномальной кольпоскопической картины. Критерии включения в группу контроля: наличие негативного ВПЧ-теста, NILM по данным цитологического исследования, нормальная кольпоскопическая картина. Информированное согласие пациенток являлось обязательным условием для участия в исследовании. Критерии исключения: несоответствующий возраст больных, беременность и лактация, РШМ, отказ от участия в исследовании.

Применялись следующие методы: цитологическое исследование (жидкостная цитология – Sure Path); кольпоскопия с подсчетом кольпоскопических индексов R. Reid (1993 г.) и M. Shafi & Nazeer (2006 г.); гистологическое исследование; метод полимеразной цепной реакции для стандартной детекции 14 типов ВПЧ; ИЦХ-исследование для определения двойного окрашивания маркеров p16 и Ki-67 – p16/Ki-67 dual stain cytology test (тест-система CINtec® PLUS Kit, Германия). Цитологические исследования выполнялись врачом О.Н. Мироновой БУЗОО «Клинический диагностический центр» (глав. врач – Н.И. Орлова). Забор материала для

Таблица 1. Количественная характеристика балльной кольпоскопической оценки шейки матки у больных с CIN**Table 1. Quantitative characteristics of the scoring colposcopic assessment of the cervix in patients with CIN**

Баллы	1-я основная группа (n=21)	2-я основная группа (n=26)	Баллы	1-я основная группа (n=21)	2-я основная группа (n=26)
Кольпоскопический индекс R. Reid			Клинико-кольпоскопический индекс		
0–2	18	1	0–1	12	0
3	3	1	2–3	7	2
4	0	9	4–5	2	10
5–8	0	15	6–7	0	8
			8–10	0	6

ИЦХ-исследования выполнялся после получения результатов ВПЧ-теста и цитологии (до кольпоскопии и биопсии). Гистологическое исследование цервикобиоптатов проводилось в основных группах, цитологическое – в группах сравнения. Результаты ИЦХ-исследования по выявлению позитивного теста сопоставлялись в последующем с данными гистологического исследования в основных группах.

Статистический анализ данных проводился с применением пакетов Statistica 6, EpiInfo (версия 3.3), возможностей MS Excel. Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнялась по критерию Шапиро-Уилка. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Данные в тексте представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение средней. Применяли корреляционный анализ, направление и силу связи определяли с помощью коэффициента Пирсона. Для сравнения качественных показателей в группах использовались точный критерий Фишера, метод углового преобразования Фишера.

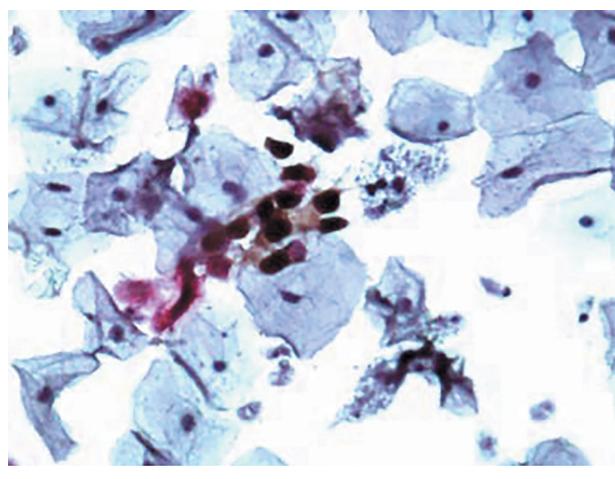
Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин с цервикальной ВПЧ-инфекцией составил $26,4 \pm 6,13$ года, неинфицированных – $25,9 \pm 6,97$ года. При тестировании на ВПЧ ВР доминировали ВПЧ-16 и 31, по количеству типов папилломавирусная инфекция протекала в варианте моноинфекции (71,0%) или коинфекции (29,0%). Количественная характеристика встречаемости аномальных кольпоскопических картин представлена в соответствии с балльной шкалой R. Reid и M. Shafi & Nazeer на основании совокупности признаков (табл. 1). С увеличением балла повышается вероятность тяжелого поражения эпителия шейки матки. Выявление аномальных кольпоскопических картин у пациенток основных групп служило основанием для выполнения биопсии и гистологической верификации CIN.

Дана оценка частоте позитивного результата двойного окрашивания p16/Ki-67 в эпителии образцов от 75 пациенток: с CIN1, CIN2,3, с латентной формой ВПЧ-инфекции и группы контроля. Позитивный тест двойного окрашивания с помощью ИЦХ-исследования эпителия отражал наличие коэкспрессии p16/Ki-67 (рис. 1). На примере позитивного теста показано двойное окрашивание маркеров в цервикальном эпителии пациентки 2-й основной группы с HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion) на фоне ВПЧ-16.

В группе контроля у пациенток без цервикальной патологии негативным ВПЧ-тестом и NILM по данным цитологического исследования установлено отсутствие двойного окрашивания маркеров во всех случаях (табл. 2).

Позитивный тест двойного окрашивания p16/Ki-67 был выявлен у 16 обследованных женщин. Среди пациенток с CIN (основные группы) он наблюдался в 31,9% случаев,

Рис. 1. Коэкспрессия p16/Ki-67. CINtec PLUS positive. Sure Path, HSIL, ×200. ВПЧ-16.**Fig. 1. Co-expression of p16 / Ki-67. CINtec PLUS positive. Sure Path, HSIL, × 200. HPV-16.**

что значительно превышало частоту показателя среди пациенток без цервикальной патологии (группа сравнения и контроля, 3,6%); $p=0,003$. В 1-й основной группе и группе сравнения случаи двойного окрашивания маркеров установлены в 9,5 и 6,7% наблюдений соответственно. Во 2-й основной группе позитивный тест был зафиксирован у каждой второй женщины со значительным доминированием относительно 1-й основной группы и группы сравнения.

Сравнительный анализ позволил установить отсутствие различий позитивного теста коэкспрессии p16/Ki-67 в 1-й основной группе относительно группы сравнения и неинфицированных женщин без цервикальной патологии ($p>0,05$). Вторая основная группа характеризовалась статистически значимым преобладанием частоты позитивного теста в сравнении с контролем, латентной инфекцией и 1-й основной группой ($p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,003$ соответственно). Учитывая наличие экспрессии маркеров при латентной инфекции (1 случай) можно предположить угрозу риска развития CIN при отсутствии на момент исследования клинических и цитологических проявлений поражения. На наш взгляд, дальнейшие исследования необходимы с участием данной когорты инфицированных.

Для выяснения взаимосвязи коэкспрессии маркеров с клинической картиной использовали данные кольпоскопии. С целью унификации полученных кольпоскопических данных при проведении корреляционного анализа применяли кольпоскопические индексы. Так, между позитивным тестом p16/Ki-67 и клинико-кольпоскопическим индексом

Таблица 2. Количественная оценка выявления коэкспрессии p16/Ki-67 в эпителии пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN в сравнении с пациентками без цервикальной патологии**Table 2. Quantitative assessment of the detection of p16 / Ki-67 co-expression in the epithelium of patients with human papillomavirus (HPV)-associated CIN in comparison with patients without cervical pathology**

Показатели	1-я основная группа, n=21 (1)	2-я основная группа, n=26 (2)	Группа сравнения, n=15 (3)	Группа контроля, n=13 (4)	Уровень статистически значимых различий				
					$\varphi_{1,2}=0,186$ $p_{1,2}=0,003$	$\varphi_{1,3}=0,002$ $p_{1,3}=0,63$	$\varphi_{1,4}=0,038$ $p_{1,4}=0,37$	$\varphi_{2,3}=0,193$ $p_{2,3}=0,005$	$\varphi_{2,4}=0,250$ $p_{2,4}=0,001$
Экспрессия p16/Ki-67	2	13	1	0					

Примечание: $p_{1,2}$ – сравнение между 1 и 2-й группой, $p_{1,3}$ – сравнение между 1-й группой и группой сравнения, $p_{1,4}$ – сравнение между 1-й группой и группой контроля, $p_{2,3}$ – сравнение между 2-й группой и группой сравнения, $p_{3,4}$ – сравнение между 2-й группой и группой контроля.

M. Shafi & Nazeer установлена прямая средней силы корреляционная связь в группе больных с ВПЧ-ассоциированными CIN ($rs=+0,397$, $p=0,0004$). Корреляционный анализ между позитивным тестом p16/Ki-67 и кольпоскопическим индексом R. Reid также подтвердил прямую взаимосвязь выраженности аномальных кольпоскопических признаков с коэкспрессией в эпителии шейки матки ($rs=+0,362$, $p=0,001$).

Известно, что ВПЧ-тест отражает факт наличия вируса, а цитологическое изучение позволяет установить состояние эпителиальных клеток на момент исследования, в то время как оценка p16/Ki-67 детализирует уровень пролиферативной активности эпителия шейки матки, а значит, имеет прогностическое значение на начальном уровне эпителиальных изменений, ассоциированных с ВПЧ ВР. Белок p16 осуществляет контроль клеточного цикла, относится к ингибиторам циклинзависимых киназ, которые тормозят пролиферацию. Ki-67 является белком клеточной пролиферации и экспрессируется в течение всех активных фаз клеточного цикла. При персистирующем течении инфекции, вызванной ВПЧ ВР, уровень экспрессии p16 возрастает, способствуя усилению пролиферации цервикального эпителия.

Уровень биомаркеров можно оценивать не только в эпителиальных клетках при проведении иммуноцитохимии (коричневое цитоплазматическое и/или ядерное окрашивание указывает на наличие p16, красное окрашивание ядра – на присутствие Ki-67), но и посредством иммуногистохимии. Если ИЦХ-исследование позволяет установить факт экспрессии изучаемого маркера, то по данным иммуногистохимии можно детализировать выраженность признаков окрашивания. По данным иммуногистохимического исследования экспрессии p16 в биоптатах пациенток с ВПЧ-ассоциированными CIN2–CIN3 были выявлены более выраженная интенсивность реакции, протяженность окраски, более высокая частота обнаружения ядерной метки, 3-кратное повышение величины иммуногистохимического индекса в сравнении с CIN1 [5]. Одновременное определение p16 и Ki-67 имеет очевидные преимущества как с позиции более высокой информативности двух маркеров, так и неинвазивности забора материала, меньшей трудоемкости при выполнении ИЦХ-исследования, более быстрого получения результата.

Клиническая интерпретация теста двойного окрашивания имеет следующее значение. Оценка уровня пролиферативного потенциала эпителия шейки матки на основании одновременного изучения экспрессии двух маркеров p16/Ki-67 позволяет прогнозировать течение папилломавирусной инфекции. Даже при CIN1, по результатам данного исследования, могут встречаться случаи более активного течения заболевания в каждом десятом случае. Соответственно, и тактика ведения таких пациенток должна быть

скорректирована, поскольку выжидательная тактика на протяжении 24 мес представляет риск трансформации CIN1 в CIN2 еще до отведенного срока обследования в соответствии с алгоритмом.

Возможность консервативного подхода при CIN2 остается дискуссионной. Предпочтительной лечебной тактикой при CIN2 является петлевая эксцизия 3Т (LEEP/LLETZ), в то же время описаны результаты регрессии CIN2: 44,1% поражений регрессировали без лечения в течение 12 мес наблюдения [7, 8]. Вероятность спонтанной регрессии зависит от возраста. У женщин до 25 лет она наблюдается чаще – до 62% случаев за 8 мес [9]. В действующих клинических рекомендациях 2020 г. и Национальном руководстве «Гинекология» отмечено, что хирургическое лечение показано при CIN2 p16-позитивных. Динамическое наблюдение допустимо у женщин до 25 лет с диагнозом CIN2 в биоптате при p16-негативном результате иммуногистохимии с использованием цитологии, ВПЧ-теста и кольпоскопии 1 раз в 6 мес в течение 2 лет. В случае отсутствия регресса – активная тактика (эксцизия шейки матки).

Метод оценки двойного окрашивания p16/Ki67 может применяться не только у пациенток с CIN с целью выбора тактики ведения (при CIN1), но и в рамках цервикального скрининга. Цитологический метод двойного окрашивания рекомендуется использовать для отбора/дообследования (triage) ВПЧ-позитивных пациенток при первичном ВПЧ-скрининге, поскольку он повышает чувствительность цитологии. Популярность данного подхода за рубежом иллюстрирует ряд исследований [10–14]. По мнению C. Azeán-Suns и соавт., двойное окрашивание для p16/Ki-67 является более специфичным тестом, чем цитология для сортировки ВПЧ-позитивных женщин [10]. Так, имея сходную чувствительность (99,0% против 98,0%), специфичность цитологии значительно уступала двойному тесту (6,9% против 39,1%). Тест на p16/Ki67 обнаруживал 2-кратное преимущество в подтверждении CIN и рака в сравнении с цитологией по результатам исследования ВПЧ-позитивных пациенток, что позволяет снизить затраты на кольпоскопию [10]. В крупномасштабном исследовании ATHENA (n=7727) показано, что для выявления CIN3+ чувствительность метода p16/Ki-67 была значительно выше Pap-цитологии (74,9% против 51,9%) [11]. Появились также доказательства преимущества оценки p16/Ki-67 для детекции CIN2+/CIN3+ в сравнении с ВПЧ ВР-тестом среди пациенток с начальными признаками аномальных цитологических мазков, таких как ASCUS или LSIL [15].

Немаловажно, что получены результаты долгосрочной стратификации риска цервикального предрака при использовании данного метода в сравнении с цитологией. ВПЧ-позитивные женщины с p16/Ki-67-отрицательными результатами имели значительно более низкие 5-летние риски CIN2+ в сравнении с ВПЧ-позитивными женщинами с

нормальной цитологией [15, 16]. Все сказанное свидетельствует о рациональности более активного внедрения данного метода в клиническую практику.

Заключение

Среди пациенток с CIN преобладает позитивный тест двойного окрашивания p16/Ki-67 (31,9%) в сравнении с пациентками без цервикальной патологии (3,6%); $p=0,003$. Степень тяжести CIN влияет на частоту экспрессии маркеров по данным ИЦХ-исследования. Установлена прямая связь коэкспрессии p16/Ki-67 с аномальными кольпоскопическими картинами ($p=0,001$). Позитивный результат подтвержден у каждой второй пациентки с CIN2+, ассоциированной с ВПЧ ВР, в сравнении с CIN1 (9,5%); $p=0,003$, что повышает риск прогрессирования предрака и требует активной тактики ведения с применением противовирусного лечения.

Среди пациенток с CIN1 установлено отсутствие различий коэкспрессии p16/Ki-67 в эпителиальных клетках в сравнении с женщинами без цервикальной патологии, что допускает возможность консервативного подхода в условиях противовирусного лечения. В то же время наличие позитивного теста двойного окрашивания диктует целесообразность активной тактики ведения, учитывая риск прогрессирования CIN1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. AD Kaprin, VV Starinskii, AO Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области. *Акушерство и гинекология*. 2018;3:102-8 [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Buyan MS. Epidemiologicheskie aspekty raka sheiki matki v Omskoi oblasti. *Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology*. 2018;3:102-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.3.102-108
3. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735-45. DOI:10.1002/ijc.31261
4. Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. *Гинекология*. 2019;21(3):6-8 [Prilepenskaya VN. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology*. 2019;21(3):6-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.3.190595
5. Клинышкова Т.В., Каратюк Т.И., Мозговой С.И., Притыкина Т.В. Особенности экспрессии p16ink4a и метаболитов эстрадиола при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных поражениях шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011;10(2):45-9 [Klinyshkova TV, Karatiuk TI, Mozgovoi SI, Pritykina TV. Osobennosti ekspressii p16ink4a i metabolitov estradiola pri VPCh-assotsirovannykh ploskokletochnykh porazheniiakh sheiki matki. *Vopr. ginekol. akus. perinatol*. 2011;10(2):45-9 (in Russian)].
6. Carozzi F, Gillio-Tos A, Confortini M, et al. Risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia during follow-up in HPV-positive women according to baseline p16-INK4A results: a prospective analysis of a nested substudy of the NTCC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):168-76. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70529-6
7. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки. М., 2017 [Korolenkova LI. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer. Moscow, 2017 (in Russian)].
8. Guedes AC, Zeferino LC, Syrjänen KJ, Brenna SMF. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Res*. 2010;30(6):2319-23.
9. McAllum B, Sykes PHH, Sadler L, et al. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):478.e1-7. DOI:10.1016/j.ajog.2011.06.069
10. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I, et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Virchows Arch*. 2018;473(5):599-606. DOI:10.1007/s00428-018-2432-z
11. Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, et al. Triage of HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a substudy nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):51-6. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.10.031
12. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):881-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.0306
13. Gustinucci D, Giorgi Rossi P, Cesarini E, et al. Use of Cytology, E6/E7 mRNA, and p16INK4a-Ki-67 to Define the Management of Human Papillomavirus (HPV)-Positive Women in Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(1):35-45. DOI:10.1093/ajcp/aqv019
14. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(3):212-20. DOI:10.1002/cncy.21800
15. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol*. 2019;127(3):169-80. DOI:10.1002/cncy.22103
16. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):181-6. DOI:10.1001/jamaoncol

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона у женщин с повышенным уровнем тревожности во время беременности, наступившей в результате протоколов экстракорпорального оплодотворения

Н.И. Тапильская^{1,2}, М.С. Некрасов², И.О. Крихели¹, К.В. Обьедкова¹, А.М. Гзгзян^{1,3}, И.Ю. Коган^{1,3}, Р.И. Глушаков^{2,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГВБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Изучить стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона (МП) у беременных с повышенным уровнем тревожности.

Материалы и методы. Проведено двухцентровое открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование стрессопротективных эффектов МП, назначаемого в пролонгированном режиме, при беременности, наступившей в результате протокола вспомогательных репродуктивных технологий. На 9-й неделе беременности после окончания поддержки лютеиновой фазы у беременных с повышенным уровнем тревожности в 2 группах МП пролонгирован в течение 12 нед: по 400 мг/сут вагинально (1-я группа, n=35) и перорально (2-я группа, n=33). Третья группа (n=30) являлась группой сравнения и не получала прогестатенов. Всего 1 раз в 4 нед проводилось тестирование по опроснику Спилберга-Ханина (STAI), Монтгомери-Асберг (MADRS), госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), анкетирование качества сна по Эпворту.

Результаты. Через 56±5 дней получены достоверные различия по индексу личностной тревожности (STAI-тест) между группами, получающими МП, и группой сравнения. По индексу ситуативной тревожности достоверные различия получены через 84±7 дней. Достоверных различий при анкетировании по шкалам HADS, MADRS и опроснику Эпворта не получено.

Заключение. Пролонгированное применение прогестерона у беременных с повышенным уровнем тревожности приводило к профилактике проявлений нарастания тревоги и депрессии. Стрессопротективные и нейромодулирующие свойства МП могут определять дополнительные показания для его пролонгированного назначения у женщин с повышенным уровнем тревожности и/или соответствующим преморбидным фоном.

Ключевые слова: микронизированный прогестерон, стрессопротекция, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Тапильская Н.И., Некрасов М.С., Крихели И.О., Обьедкова К.В., Гзгзян А.М., Коган И.Ю., Глушаков Р.И. Стрессопротективные эффекты микронизированного прогестерона у женщин с повышенным уровнем тревожности во время беременности, наступившей в результате протоколов экстракорпорального оплодотворения. Гинекология. 2021; 23 (4): 346–353. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201091

ORIGINAL ARTICLE

Stress-protective effects of micronized progesterone in treatment of anxiety disorders in pregnant women after in vitro fertilisation

Natalya I. Tapilskaya^{1,2}, Mikhail S. Nekrasov², Inna O. Krikheli¹, Ksenia V. Ob'edkova¹, Alexander M. Gzgzian^{1,3}, Igor Yu. Kogan^{1,3}, Ruslan I. Glushakov^{2,4}

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Некрасов Михаил Сергеевич – аспирант каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Крихели Инна Отаровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-5439-1727

Обьедкова Ксения Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: iagmail@ott.ru

[✉]Natalya I. Tapilskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Saint Petersburg State Paediatric Medical University. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Mikhail S. Nekrasov – Graduate Student, Saint Petersburg State Paediatric Medical University. E-mail: nekrasov2013@inbox.ru

Inna O. Krikheli – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-5439-1727

Ksenia V. Ob'edkova – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: iagmail@ott.ru

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study a stress-protective efficacy of micronized progesterone (MP) in pregnant women with anxiety disorders after in vitro fertilisation (IVF).

Materials and methods. We conducted a prospective, comparative open-label randomized trial in two IVF-clinics. A total of 98 pregnant women after IVF with anxiety disorders were recruited at the 9th week of pregnancy. Progesterone supplementation after IVF for luteal phase support was administered out until 9 weeks gestation. Then, after randomization, group 1 (n=35) received 400 mg per day of MP vaginally, group 2 (n=33) received 400 mg of MP orally, group 3 (n=30) was comparative for the other groups. The duration of progesterone treatment was 12 weeks. The Spielberger State Trait Anxiety Inventory (STAI), the Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the Epworth Sleepiness Questionnaires (ESQ) were used to compare maternal mood at 9 weeks (day of randomization) after delivery and at 28±3, 56±5, 84±7 days after randomization.

Results. The mean STAI sumscore in MP-groups was significantly lower than in group 3 starting from day 56±5 and continued until the end of the study. There were no significant differences between vaginal and oral administration of progesterone. There were no significant differences between the mean sumscores when questioning on the HADS, MADRS and ESQ.

Conclusion. Prolonged use of MP in pregnant women with anxiety disorders led to the prevention of manifestations of an increase in anxiety and depression. The stress-protective and neuromodulating properties of MP can determine additional indications for its prolonged administration in women with anxiety disorders and/or premonitory history.

Keywords: micronized progesterone, stress protection, pregnancy, assisted reproductive technologies

For citation: Tapilskaya NI, Nekrasov MS, Krikheli IO, Ob'edkova KV, Gzgyan AM, Kogan IYu, Glushakov RI. Stress-protective effects of micronized progesterone in treatment of anxiety disorders in pregnant women after in vitro fertilisation. *Gynecology*. 2021; 23 (4): 346–353. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201091

Введение

Ежегодно во всем мире происходит 23 млн выкидышей, что составляет 44 выкидыша каждую минуту. Один выкидыш встречается у 10,8% (10,3–11,4%) женщин, 2 выкидыша – у 1,9% (1,8–2,1%) женщин, а 3 или более – только у 0,7% (0,5–0,8%). Общий риск выкидыша на каждую беременность составляет 15,3% (95% доверительный интервал 12,5–18,7%) [1].

Несмотря на то что беременность рассматривается как стрессотолерантное состояние, психосоциальные и стрессогенные обстоятельства являются факторами риска прерывания беременности [2]. Эпидемиологические исследования, выполненные в последнее 30 лет, демонстрируют многократное повышение удельного веса выкидышей у гражданского населения во время активных боевых действий, о чем свидетельствуют данные по течению беременностей во время войны в Персидском заливе, бомбардировки Югославии силами НАТО, Второй ливанской войны [3, 4]. При этом многие исследования демонстрируют положительную корреляцию между повышенной реакцией на стресс и риском прерывания беременности [5].

Следует отметить, что большинство назначаемых психоактивных препаратов, таких как транквилизаторы, анксиолитики или антидепрессанты, не разрешены к применению во время беременности, что затрудняет фармакокоррекцию тревоги и депрессии [6]. Однако к настоящему времени на-

коплены многочисленные данные по нейромодулирующим и стрессопротективным эффектам прогестерона, что делает его пролонгированное назначение возможным средством патогенетической терапии расстройств аффективного (тревожно-депрессивного) спектра у пациентов [7, 8].

Цель исследования – изучение стрессопротективных эффектов микронизированного прогестерона (МП) у беременных с повышенным уровнем тревожности.

Материалы и методы

Общий дизайн исследования. Проведено двухцентровое открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование стрессопротективных эффектов МП, назначаемого в пролонгированном режиме, при беременности, наступившей в результате протокола вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Исследование выполнено на неслучайной (когортной) выборке (n=98), позволяющей максимально исключить влияние других факторов. Всего проведено 66 циклов лечения, по одному на каждую пациентку с диагнозом: первичное бесплодие трубно-перитонеального происхождения длительностью 3 года и более. При дообследовании супружеской пары с целью выяснения причины вторичного бесплодия другие причины бесплодия были исключены. Социальные и клинические данные пациенток после рандомизации представлены в табл. 1.

Гзгзян Александр Мкртчичевич – д-р мед. наук, рук. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0003-3917-9493

Коган Игорь Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; проф. каф. акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0002-7351-6900

Глушаков Руслан Иванович – канд. мед. наук, нач. научно-исследовательского отд. (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»; доц. каф. фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: glushakovruslan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0161-5977

Alexander M. Gzgyan – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Saint Petersburg State University. E-mail: iagmail@ott.ru; ORCID: 0000-0003-3917-9493

Igor Yu. Kogan – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Saint Petersburg State University. E-mail: ikogan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7351-6900

Ruslan I. Glushakov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Medical Academy; Saint Petersburg State Paediatric Medical University. E-mail: glushakovruslan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0161-5977

Таблица 1. Этапы и процедуры отбора пациентов для участия в исследовании**Table 1. Stages and procedures of selecting patients for enrolment in the study**

Этап исследования	Процедура и метод тестирования	Время выполнения этапа
Экспресс-анкетирование	Анкета из 4 вопросов	Перед вступлением в протокол ВРТ
Скрининговое выявление депрессивных расстройств	HADS, опросник НПН	После переноса эмбрионов в полость матки
Включение в исследование	Подписание информированного согласия	Регистрации сердцебиения плода
Рандомизация	STAI, HADS, MADRS, качество сна по анкете Эпворта	На 9-й неделе беременности

Критерии включения:

- 1) женщины в возрасте от 25 до 37 лет включительно;
- 2) наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании;
- 3) женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 – N97.0), женское бесплодие трубного происхождения (код по МКБ-10 N97.1) и/или женское бесплодие, связанное с мужскими факторами (код по МКБ-10 N97.4), а также комбинации данных нозологических форм;
- 4) полное обследование супружеской пары и отсутствие противопоказаний и ограничений к базовой программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) согласно руководящим документам Минздрава России;
- 5) 2 и более (не более 5) неудачи имплантации в протоколах ЭКО;
- 6) наличие криоконсервированных эмбрионов хорошего качества;
- 7) способность пациентки к адекватному сотрудничеству (способность понять предоставленную информацию о клиническом исследовании, готовность к соблюдению требований протокола исследования);
- 8) 11 баллов и более по шкале HADS после положительного теста на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ);
- 9) согласие не использовать седативные препараты, разрешенные в период беременности, включая комплексные фитопрепараты.

Критерии не включения:

- 1) возраст супруга старше 50 лет;
- 2) заболевания, являющиеся противопоказанием для проведения базовой программы ВРТ;
- 3) 5 и более неудачных попыток ЭКО;
- 4) наличие одного и более искусственного аборта в анамнезе;
- 5) нерегулярный менструальный цикл;
- 6) хронические или острые воспалительные, хронические атрофические и/или онкологические заболевания женских половых органов, в том числе в анамнезе;
- 7) наличие любых инфекций, передаваемых преимущественно половым путем;
- 8) оперативные вмешательства на наружных или внутренних половых органах в течение 24 мес до включения в исследование;
- 9) уровень антимюллерова гормона ниже 1,5 и выше 3,8 нг/мл (по данным локальной лаборатории);
- 10) положительные результаты обследования на серологические маркеры ВИЧ, сифилиса, положительный анализ на гепатиты В и С;
- 11) наличие тяжелой и/или суб- и декомпенсированной соматической патологии;
- 12) сахарный диабет, индекс массы тела (по Кетле) более 29,9 и менее 18,5 кг/м², патология щитовидной железы, включая субклинический гипо- и гипертиреоз;
- 13) гиперчувствительность и/или непереносимость любого компонента исследуемого препарата;

- 14) участие в другом клиническом исследовании в настоящее время или в предыдущие 6 мес до включения в исследование.

Критерии исключения:

- 1) госпитализация в стационар с угрожающим или начавшимся выкидышем;
- 2) возникновение любых заболеваний, в том числе инфекционных, требующих госпитализации в стационар и/или назначения лекарственных средств, которые, по мнению исследователей, могут исказить результаты исследования.

Проведение протокола ЭКО. До включения в клиническое исследование все пациентки получали лечение бесплодия путем проведения ЭКО. Всем пациенткам проведен протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, для стимуляции овуляции использовались препараты рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, стартовая доза которых рассчитывалась с учетом возраста пациенток, состояния овариального резерва, уровня фолликулостимулирующего гормона и антимюллерова гормона. В качестве триггера овуляции использовался препарат рекомбинантного ХГЧ подкожно за 36 ч до проведения трансвагинальной пункции. Пункция фолликулов, забор ооцитов, оплодотворение проводились по стандартной методике. Культивирование гамет и эмбрионов, перенос эмбрионов в полость матки проводились по стандартной методике. Посттрансферный период проводился с применением МП в терапевтической дозе, при этом отмена поддержки лютеиновой фазы или переход с вагинального на пероральный путь введения проводились рандомизированно на 9-й неделе беременности при отсутствии других показаний для назначения гестагенов.

Формирование выборки, рандомизация и применение МП (рис. 1). Для исключения пациентов с очевидными факторами риска, и/или соответствующим преморбидным фоном, и/или индуцируемыми состояниями всем супружеским парам, в которых женщина соответствовала критериям включения и не имела критериев исключения (n=388), перед вступлением в протокол ВРТ до подписания информированного согласия проводили экспресс-анкетирование.

Анкета содержала 4 вопроса:

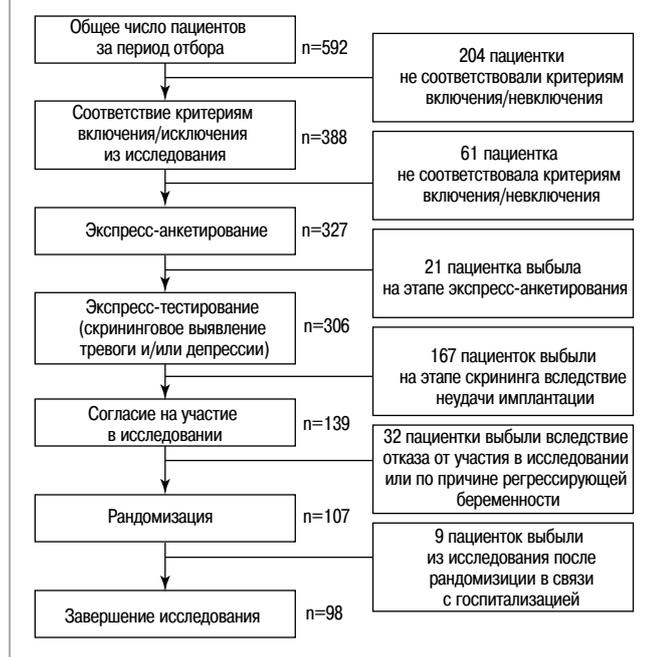
1. Имелись ли у Вас ранее периоды длительного беспокойства и/или тревоги?
2. Обращались ли ранее Вы или Ваши близкие родственники (отец, мать, родные братья или сестры) за медицинской помощью к психиатру?
3. Проживаете ли Вы совместно со своими родственниками (отец, мать) или родственниками мужа?
4. Были ли у Вас черепно-мозговые травмы и/или сотрясение головного мозга в анамнезе?

В случае хотя бы одного положительного ответа на вопрос, содержащийся в анкете, у одного члена (мужчины и/или женщины) супружеская пара исключалась из исследования.

В день переноса эмбрионов для скринингового выявления депрессивных расстройств и/или повышенного уровня тревожности у оставшихся пациенток (n=327) использовались госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Рис. 1. Отбор пациенток и формирование выборки для проведения исследования.

Fig. 1. Selection of patients and the formation of the study sample.



и опросник нервно-психического напряжения (НПН) Т.А. Немчина, при этом анкетирование проводилось в течение 7 дней после лабораторно подтвержденного положительного теста на ХГЧ. Пациентки, набравшие 11 баллов и более

по HADS и 51 балл и более по опроснику НПН, что соответствовало выраженной тревоге/депрессии и не менее чем умеренному нервно-психическому напряжению соответственно, продолжали участие в исследовании. Пациентки, набравшие 10 баллов и менее по HADS и/или менее 51 балла по опроснику НПН, исключались из дальнейшего наблюдения.

Включение в исследование проводили после подписания информированного согласия на участие в исследовании после ультразвукового скринингового исследования сердца плода. На 9-й неделе беременности пациентки с прогрессирующей беременностью ($n=107$) рандомизированы на 3 равные группы (табл. 2):

- 1-я группа продолжала получать МП вагинально 400 мг/сут (препарат ДляЖенс® про);
- 2-я группа продолжала получать МП перорально 400 мг/сут (препарат ДляЖенс® про);
- 3-я группа служила группой сравнения и прекращала получать гестагены в любом виде, при этом в случае необходимости назначения прогестагенов в период участия в исследовании беременные исключались из исследования.

Для достижения большей сбалансированности между группами по численности испытуемых применялся вариант блоковой рандомизации: условное число включенных в исследование женщин делилось на 3 относительно равные группы, после чего использовался метод «закрытых конвертов» с указанием номера группы включения в каждом конверте. Выдача МП (препарат ДляЖенс® про в капсулах по 200 мг) на последующий период наблюдения проводили в дни визита пациенток.

Наблюдение за пациентками в протоколе исследования сохранялось в течение не менее 12 нед после рандомизации. Медиана общего наблюдения составила 17,8 нед. День рандомизации обозначали как визит 1 (V1), обязательные визиты

Таблица 2. Клиническая и социальная характеристики пациенток исследования

Table 2. Clinical and social characteristics of the study patients

Показатель	Значение		
	1-я группа (вагинальный прогестерон)	2-я группа (пероральный прогестерон)	3-я группа (сравнения)
Число пациенток после рандомизации, n	36	36	35
Число пациенток, завершивших исследование, n	35	33	30
<i>Возраст пациенток*</i>			
Средний возраст, $M \pm m$ (SD)	31,57 \pm 0,58 (3,45)	31,7 \pm 0,53 (3,06)	31,6 \pm 0,59 (3,21)
Медиана возраста [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]	31 [30; 35]	31 [29; 34]	30,5 [29,75; 35]
<i>Образование</i>			
Высшее	19 (54,3%)	20 (60,6%)	18 (60,0%)
Среднее специальное	11 (31,4%)	6 (18,2%)	6 (20,0%)
Среднее	5 (14,3%)	8 (24,2%)	6 (20,0%)
<i>Индекс массы тела, kg/m^2</i>			
18,5–20,9	4 (11,4%)	1 (3,0%)	2 (6,7%)
21,0–24,9	10 (28,6%)	17 (51,5%)	15 (50,0%)
25–29,9	21 (60,0%)	15 (45,5%)	13 (43,3%)
<i>Фактор бесплодия</i>			
N97.0	5 (14,3%)	6 (18,2%)	5 (16,7%)
N97.1	16 (45,7%)	12 (36,4%)	14 (46,7%)
N97.4	10 (28,6%)	10 (30,3%)	9 (30,0%)
N97.4+N97.4	4 (11,4%)	5 (15,2%)	2 (6,7%)
<i>Количество неудачных попыток переноса эмбрионов (имплантации)</i>			
2	24 (68,6%)	21 (63,6%)	22 (73,3%)
3	9 (25,7%)	11 (33,3%)	8 (26,7%)
4	2 (5,7%)	1 (3,0%)	–

*Расчет средних значений проводился на число пациенток, завершивших исследование; M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение.

Таблица 3. Показатели тревожности и оценка депрессии у беременных на фоне двух режимов приема МП
Table 3. Indicators of anxiety and assessment of depression in pregnant women under two dosage regimens of micronized progesterone

День тестирования	Значение		
	1-я группа (вагинальный прогестерон)	2-я группа (пероральный прогестерон)	3-я группа (сравнения)
STAI*			
<i>Личностная тревожность</i>			
Рандомизация	29,6±1,69 29 [21; 38]	29,1±1,11 27 [23,5; 35,5]	27,6±1,10 27,5 [21,75; 34,25]
28±3 день	29,1±1,59 [#] 26 [21; 37]	27,5±1,34 27 [20; 35,5]	32,5±1,25 34,5 [28; 38,25]
56±5 день	29,6±1,55 [#] 29 [22; 38]	26,3±1,41 25 [20; 33,5]	32,7±1,37 34,5 [26,75; 40]
84±7 день	28,8±1,60 28 [20; 37]	24,7±1,28 [#] 23 [20; 31,5]	33,9±1,38 34,5 [28,75; 40]
<i>Ситуативная тревожность</i>			
Рандомизация	20,5±1,33 23 [14; 27]	20,0±1,31 22 [13,5; 26]	20,6±1,11 20,5 [16; 26,25]
28±3 день	19,2±1,26 20 [14; 26]	18,2±1,43 19 [10,5; 26]	23,5±1,29 25 [16; 28,25]
56±5 день	19,3±1,33 20 [13; 26]	17,8±1,40 19 [10,5; 25]	24,4±1,26 25,5 [19,75; 28]
84±7 день	19,6±1,24 21 [14; 26]	18,0±1,34 16 [11; 26]	24,3±1,38 25 [19; 29,25]
HADS			
<i>Шкала тревоги</i>			
Рандомизация	7,6±0,69 [#] 7 [5; 10]	8,1±0,78 7 [5; 10]	7,4±0,47 [#] 7 [5,75; 9]
28±3 день	7,7±0,64 [#] 8 [5; 10]	7,8±0,57 [#] 8 [5,5; 10]	7,5±0,53 7 [5,75; 9]
56±5 день	7,7±0,67 [#] 7 [5; 10]	7,4±0,54 [#] 7 [5; 10]	8,0±0,66 [#] 7,5 [5; 11]
84±7 день	8,1±0,69 7 [5; 11]	7,2±0,57 [#] 7 [4,5; 9,5]	9,6±0,92 [#] 9 [6; 13]
<i>Шкала депрессии</i>			
Рандомизация	5,1±0,42 [#] 6 [3; 7]	5,1±0,48 [#] 5 [3; 7]	5,5±0,42 5,5 [3; 8]
28±3 день	5,2±0,47 [#] 5 [3; 8]	6,0±0,56 [#] 6 [4; 8]	6,3±0,41 [#] 6 [4; 8]
56±5 день	5,3±0,43 [#] 6 [3; 7]	5,9±0,56 [#] 6 [3; 8]	6,4±0,43 [#] 6,5 [4; 8]
84±7 день	5,7±0,51 [#] 6 [3; 8]	5,8±0,50 [#] 6 [3; 8]	7,5±0,71 [#] 6 [4; 10,25]

Здесь и далее в табл. 5: *признак представлен в виде среднего значения со стандартной ошибкой среднего (верхняя строка) и медианы с границами 25 и 75-го перцентиля (нижняя строка); [#]отличающееся от нормального распределение признака в группе.

проводились 1 раз в 4 нед: 3 визита на 28±3 (V2), 56±5 (V3), 84±7 (V4) день от дня рандомизации.

Психологическое тестирование. В день рандомизации (V1) и в дни обязательных визитов (V2–4) проводилось психологическое тестирование. Оценивалась выраженность тревоги по шкале личностной и ситуативной тревожности Спилберга-Ханина (STAI), а также оценивались тревога и депрессия по HADS.

Таблица 4. Статистический анализ различий по уровню личностной и ситуативной тревожности в исследуемых группах
Table 4. Statistical analysis of differences in the levels of personal and situational anxiety in the study groups

Номер визита	Сравниваемые группы	χ^2	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>p</i>
<i>STAI (личностная тревожность)</i>					
V2	1-я vs 2-я	4,49	0,034	311	0,011
V3	2-я vs 3-я	6,78	0,009	268,5	0,007
V4	1-я vs 3-я	4,43	0,035	336,5	0,0115
	2-я vs 3-я	11,501	0,0007	181	0,0001
<i>STAI (ситуативная тревожность)</i>					
V3	2-я vs 3-я	2,48	0,15	325	0,009
V4	1-я vs 3-я	3,38	0,066	352	0,023
	2-я vs 3-я	2,67	0,102	290,5	0,052
<i>HADS (шкала тревоги)</i>					
V4	1-я vs 3-я	1,799	0,18	423,5	0,182
	2-я vs 3-я	3,465	0,063	354,4	0,053
<i>HADS (шкала депрессии)</i>					
V4	1-я vs 3-я	0,293	0,588	396	0,086
	2-я vs 3-я	0,115	0,735	377	0,102

С целью выявления возможной депрессии во время исследования применялась шкала Монтгомери–Асберг (MADRS). Также изучалось качество сна беременных женщин по анкете Эпворта.

Статистический анализ результатов исследования проводился в соответствии с Методическими рекомендациями по оценке качества статистического анализа в клинических исследованиях. Пороговый уровень статистической значимости принят за 0,05. Описание количественных признаков проводилось в абсолютных (*n*, *N*) и относительных (%), частота) показателях. Количественные данные представлены в виде среднего значения со стандартной ошибкой среднего и стандартным отклонением, а также одновременно с медианой признака с границами 25 и 75-го перцентиля. Проверку распределения признака в группах проводили с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение между группами проводили в зависимости от варианта распределения признака в группах.

Этические правила и нормы. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», Действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи и другими применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации. Протокол наблюдения за пациентами и программа обследования одобрены локальным этическим комитетом.

Результаты

Результаты проспективного когортного рандомизированного исследования продемонстрированы в табл. 3, 4.

По опроснику Спилберга–Ханина, начиная со 2-го визита (28±3 день) получены достоверные различия между 2-й (пероральный прием препарата) и 3-й группами по индексу личностной тревожности. Начиная с 3-го визита, различия по отношению к группе сравнения были у всех исследуемых групп. По индексу ситуативной тревожности достоверные различия получены на 4-м визите (84±7 день) между 1-й (вагинальный прогестерон) и 3-й (группа сравнения) группами. Достоверных различий при анкетировании по шкалам MADRS и Эпворта не получено (табл. 5).

Пролонгированное применение прогестерона у беременных с повышенной реакцией на стресс в виде повышенной тревожности приводило к профилактике нарастания

Таблица 5. Показатели тестирования беременных на фоне пролонгированного приема прогестагенов
Table 5. Indicators of testing pregnant women against under prolonged intake of progestogens

День тестирования	Значение		
	1-я группа (вагинальный прогестерон) 35	2-я группа (пероральный прогестерон) 33	3-я группа (сравнения) 30
<i>MADRS</i>			
Рандомизация	10,8±0,69	10,2±0,59	11,7±0,72
	9 [8; 13]	9 [8,5; 12]	10 [9; 14,25]
28±3 день	10,9±0,7	10,3±0,63	14,43±1,15
	10 [8; 13]	9 [8; 12]	12,5 [9; 19,25]/2 [†]
56±5 день	11,2±0,68	10,4±0,63	14,77±1,07 [#]
	10 [9; 13]	10 [8; 12]	14 [10; 19]/2
84±7 день	11,1±0,69	10,5±0,60	15,47±1,05 [#]
	10 [8; 13]	9 [8; 12]	16 [10; 20]/2
<i>Качество сна по анкете Эпворта</i>			
Рандомизация	16,2±0,38 [#]	16,5±0,36 [#]	16,2±0,35 [#]
	16 [15; 18]	16,5 [15; 18]	16 [15; 18]
28±3 день	16,2±0,39 [#]	16,5±0,37 [#]	14,8±0,43 [#]
	16 [15; 18]	16,5 [15; 18]	14,5 [13; 17]
56±5 день	16,1±0,43 [#]	16,7±0,36 [#]	14,6±0,53
	16 [14; 18]	16,5 [15; 18,75]	15 [13; 17]
84±7 день	16,1±0,40 [#]	16,6±0,35 [#]	14,6±0,47 [#]
	16 [15; 18]	16,5 [15; 18]	15 [12,75; 16,25]

[†] В нижней строке после знака «/» указано число пациенток, набравших 26 баллов и более по MADRS.

тревоги и депрессии, а также нарушения сна, тенденция чего прослеживается по данным тестирования по MADRS и анкете Эпворта соответственно.

Обсуждение

В нашем исследовании с помощью предварительного анкетирования исключены пациентки с явным преморбидным фоном, но, с другой стороны, у всех субъектов исследования отмечался изначально достаточно высокий уровень тревожности. Сформирована когорта, позволяющая изучить стрессопротективные и анксиолитические свойства пролонгированного режима применения прогестерона у беременных, беременность которых наступила в результате протокола ВРТ, на фоне отмены поддержки лютеиновой фазы в группе сравнения с учетом этических правил и норм.

Из множества имеющихся прогестагенов только натуральный прогестерон можно условно отнести к нейромедиаторам (табл. 6) [9]. Два основных метаболита прогестерона, 3α, 5α-тетрагидропрогестерон (аллопрегнанолон) и 3α,5α-тетрагидродезоксикортикостерон, являются естественными положительными модуляторами синаптических и внесинаптических рецепторов γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа А, что объясняет психофармакологические эффекты прогестерона: антидепрессивный, противосудорожный и анальгезирующий [10]. Нейропротективные эффекты прогестерона и аллопрегнанолона продемонстрированы на различных моделях повреждений центральной нервной системы, включая церебральный ишемический инсульт, эксайтотоксическое повреждение нейронов гиппокампа и травму спинного мозга. Аллопрегнанолон предотвращает активацию нейронов, синтезирующих кортикотропин-рилизинг-гормон, подавляя его высвобождение и

Таблица 6. Сравнительная характеристика действия прогестерона и синтетических прогестагенов
Table 6. Comparative characteristics of progesterone and synthetic progestogens effects

Прогестаген	Взаимодействие с рецепторами			Дополнительные эффекты	
	PR	AR	ГАМКР	антиминералокортикоидный	антиандрогенный
Прогестерон	+	-	+	+	+
Медроксипрогестерон	+	±	-	-	-
Дидрогестерон	+	-	-	-	-
Дроспиренон	+	-	-	+	+
Левоноргестрел	+	+	-	-	-

Примечание. PR – рецептор к прогестерону, AR – рецептор к андрогену, ГАМКР – рецептор ГАМК.

предотвращая стрессовые воздействия [11, 12]. Эндогенные уровни прогестерона являются прогностическими факторами благоприятного прогноза и выживаемости пациентов с боковым амиотрофическим склерозом [13]. Экспериментальные исследования демонстрируют плейотропные положительные эффекты прогестерона в отношении церебропротекторного потенциала при инсульте [14]. Исследование по приему прогестерона в послеродовом периоде продемонстрировало снижение интенсивности депрессивных симптомов после преждевременных родов [15].

В нашем исследовании пациентки, продолжающие принимать МП, сохраняли базовый уровень тревоги и депрессии, в то время как на фоне отмены вагинального приема МП в группе сравнения повышался уровень тревоги. В ранее выполненных многоцентровых исследованиях Тристан-1 [16] и Тристан-2 [17] по лечению прогестероном привычного выкидыша также продемонстрированы стрессопротективные свойства перорального режима приема МП при лечении привычного выкидыша.

Также прогестерон действует как «физиологический» регулятор сна, но не как снотворное, модулируя ГАМКергическую передачу [18]. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием здоровых женщин в постменопаузе продемонстрировано, что интраназальное введение прогестерона оказывает эндокринное стимулирующее действие на сон по сравнению с золпидемом и плацебо [19].

В настоящее время нет четких границ между поддержкой лютеиновой фазы после протоколов ВРТ и пролонгированным назначением прогестерона, что применяется у женщин с факторами риска по невынашиванию в анамнезе [20]. Стрессо- и нейромодулирующие свойства МП могут определять дополнительные показания для его пролонгированного назначения у женщин с повышенным уровнем тревожности и/или соответствующим преморбидным фоном.

Заключение

Пролонгированное применение прогестерона у беременных с повышенным уровнем тревожности приводило к профилактике нарастания уровня тревоги и депрессии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-67. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00682-6

2. Brier N. Understanding and managing the emotional reactions to a miscarriage. *Obstet Gynecol.* 1999;93:151-5. DOI:10.1016/s0029-7844(98)00294-4
3. Abu-Musa AA, Kobeissi L, Hannoun AB, Inhorn MC. Effect of war on fertility: a review of the literature. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(Suppl. 1):43-53. DOI:10.1016/s1472-6483(10)60189-7
4. Akesson B. Addressing the psychosocial needs of pregnant women affected by war: program approaches and program gaps. *Canada's Journal on Refugees.* 2008;25(1):55-9. DOI:10.25071/1920-7336.21397
5. Wainstock T, Lerner-Geva L, Glasser S, et al. Prenatal stress and risk of spontaneous abortion. *Psychosom Med.* 2013;75:228-35. DOI:10.1097/PSY.0b013e318280f5f3
6. Traylor CS, Johnson J, Kimmel MC, Manuck TA. Effects of psychological stress on adverse pregnancy outcomes and non-pharmacologic approaches for reduction: an expert review. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100229. DOI:10.1016/j.ajogmf.2020.100229
7. Kapur J, Joshi S. Progesterone modulates neuronal excitability bidirectionally. *Neurosci Lett.* 2021;744:135619. DOI:10.1016/j.neulet.2020.135619
8. Piette PCM. The pharmacodynamics and safety of progesterone. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:13-29. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2020.06.002
9. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. Предпосылки для фармакологической коррекции. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002;1(2):15-26 [Tapil'skaya NI. Rol' immunnoi sistemy v patogeneze nevnashivaniia beremennosti. Predposylki dlia farmakologicheskoi korrektsii. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2002;1(2):15-26 (in Russian)].
10. Diviccaro S, Cioffi L, Falvo E, et al. Allopregnanolone: an overview on its synthesis and effects. *J Neuroendocrinol.* 2021;2021:e12996. DOI:10.1111/jne.12996
11. Liu A, Margail I, Zhang S, et al. Progesterone receptors: a key for neuroprotection in experimental stroke. *Endocrinology.* 2012;153(8):3747-57. DOI:10.1210/en.2012-1138
12. Lerouet D, Marchand-Leroux C, Besson VC. Neuropharmacology in traumatic brain injury: from preclinical to clinical neuroprotection? *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(3):524-38. DOI:10.1111/fcp.12656
13. Piette P. The history of natural progesterone, the never-ending story. *Climacteric.* 2018;21(4):308-14. DOI:10.1080/13697137.2018.1462792
14. Guennoun R, Zhu X, Frechou M, et al. Steroids in stroke with special reference to progesterone. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39(4):551-68. DOI:10.1007/s10571-018-0627-0
15. Djakovic E, Rakic S. Depression, anxiety, and stress after preterm delivery: role of previous progesterone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2018;45(2):214-7. DOI:10.12891/ceog3820.2018
16. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (результаты многоцентрового исследования Тристан-1). *Акушерство и гинекология.* 2017;11:44-55 [Saveleva GM, Aksenenko VA, Andreeva MD, et al. Micronized progesterone therapy of recurrent pregnancy loss (results of multicenter Tristan-1 study). *Akush Ginekol (Mosk).* 2017;11:44-55 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2017.11.44-55
17. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., и др. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе (результаты многоцентрового исследования Тристан-2). *Акушерство и гинекология.* 2018;8:111-21 [Saveleva GM, Aksenenko VA, Andreeva MD, et al. Outcomes of the second half of pregnancy in patients with recurrent pregnancy loss (results of multicenter study of Tristan-2). *Akush Ginekol (Mosk).* 2018;8:111-21 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.8.111-121
18. Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):E614-23. DOI:10.1210/jc.2010-2558
19. Schüssler P, Klug M, Adamczyk M, et al. Sleep after intranasal progesterone vs. zolpidem and placebo in postmenopausal women – a randomized, double-blind cross over study. *Psychoneuroendocrinology.* 2018;92:81-6. DOI:10.1016/j.psyneuen.2018.04.001
20. Atik RB, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open.* 2018;2:1-12. DOI:10.1093/hropen/hoy004

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Масталгия при бесплодии: поиск дополнительных возможностей терапии

К.В. Краснополянская¹, В.Е. Балан¹, И.Ю. Ершова¹, Е.О. Скорик¹, С.Е. Малыгин², М.Р. Оразов³,
Л.Р. Токтар³, Е.В. Лагутина³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

²Клиника репродуктивного здоровья Prior Clinic, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования гомеопатического лекарственного средства Мастопол® в купировании масталгии у женщин, страдающих бесплодием, в том числе и ассоциированным с эндометриозом, а также для выявления переносимости препарата, установления его комплаенса и выявления его антипролиферативных и анальгезирующих возможностей у пациенток изучаемой когорты.

Материалы и методы. Дизайн – открытое проспективное сравнительное обсервационное исследование. Обследованы и пролечены с применением препарата Мастопол® 79 инфертильных женщин с масталгией, из них 67 пациенток – с циклической формой и 12 – с ациклической. Мастопол® назначали по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально. Курс лечения составлял 8 нед. Эффективность купирования масталгии оценивали с применением визуальной аналоговой шкалы. Результаты лечения считались хорошими при ослаблении интенсивности болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале на 4 балла и более от исходного уровня по завершении курса лечения Мастополом.

Результаты. Проведение одного курса терапии Мастополом обеспечило хорошие результаты лечения у 76,2% больных с циклической масталгией и у 33,3% – с ациклической масталгией. При использовании Мастопола ни в одном случае не отмечалось каких-либо побочных реакций или осложнений.

Заключение. Мастопол® зарекомендовал себя как вполне эффективное и безопасное средство у пациенток изученной когорты, в случае недостаточного воздействия Мастопол® может дополнить традиционные фармакологические средства, запатентованные в актуальных клинических рекомендациях.

Ключевые слова: масталгия, инфертильность, Мастопол

Для цитирования: Краснополянская К.В., Балан В.Е., Ершова И.Ю., Скорик Е.О., Малыгин С.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Лагутина Е.В. Масталгия при бесплодии: поиск дополнительных возможностей терапии. Гинекология. 2021; 23 (4): 354–363. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201084

ORIGINAL ARTICLE

Mastalgia in infertility: search for additional possibilities of therapy

Ksenia V. Krasnopolskaya¹, Vera E. Balan¹, Irina Yu. Ershova¹, Elena O. Skorik¹, Sergey E. Malygin², Mekan R. Orazov³,
Lilia R. Toktar³, Elena V. Lagutina³

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

²Clinic of reproductive health Prior Clinic, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the efficacy and safety of using the homeopathic drug Mastopol for the relief of mastalgia in women with infertility, including those associated with endometriosis, as well as to study the drug tolerability and adherence to the treatment, as well as to determine its antiproliferative and analgesic effects in patients of the study cohort. Study design: open-label, randomized, non-comparative, observational study.

Material and methods. 79 infertile women with mastalgia (67 with cyclic mastalgia and 12 with acyclic mastalgia) were examined and treated with Mastopol. Mastopol was prescribed 1 tablet 3 times a day sublingually. The course of treatment was 8 weeks. The efficacy of mastalgia relief was assessed using a Visual Analogue Scale (VAS). Treatment outcomes were considered good if pain severity by the VAS decreased by 4 or more points from the baseline levels at the end of Mastopol treatment course.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Краснополянская Ксения Владиславовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: guzmoniiag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Ksenia V. Krasnopolskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: guzmoniiag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Балан Вера Ефимовна – д-р мед. наук, проф., рук. поликлинического отд-ния ГБУЗ МО МОНИИАГ, президент Российской ассоциации «Менопауза». E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Vera E. Balan – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Ершова Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, репродуктолог, глав. врач клиники репродуктивного здоровья Prior Clinic. E-mail: i3236987@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9327-0656

Irina Yu. Ershova – Cand. Sci. (Med.), Clinic of reproductive health Prior Clinic. E-mail: i3236987@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9327-0656

Скорик Елена Олеговна – врач – акушер-гинеколог, репродуктолог клиники репродуктивного здоровья Prior Clinic. E-mail: skorikelena14@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1976-2959

Elena O. Skorik – obstetrician-gynecologist, reproductive specialist, Clinic of reproductive health Prior Clinic. E-mail: skorikelena14@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1976-2959

Results. One Mastopol treatment course provided good treatment outcomes in 76,2% of patients with cyclic mastalgia and in 33,3% of patients with acyclic mastalgia. There were no adverse reactions or complications in patients treated with Mastopol.

Conclusions. Mastopol has established itself as a quite effective and safe drug in patients of the study cohort; if there is an insufficient effect, Mastopol can supplement traditional pharmacological agents recorded in the current clinical guidelines.

Keywords: mastalgia, infertility, Mastopol

For citation: Krasnopolskaya KV, Balan VE, Ershova IYu, Skorik EO, Malygin SE, Orazov MR, Toktar LR, Lagutina EV. Mastalgia in infertility: search for additional possibilities of therapy. *Gynecology*. 2021; 23 (4): 354–363. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201084

Актуальность проблемы

Диагноз бесплодия значительно ухудшает качество жизни женщин, требует комплексного клинического подхода и оптимальной маршрутизации пациенток. Взаимосвязь бесплодия и стресса – тема множества научных работ. С учетом длительности неудачных попыток планирования беременности, иногда занимающих годы, и понятного разочарования, неудовлетворенности женщин в базовой потребности стать матерью продолжительный стресс – постоянный фон их жизни. Этот хронический стресс ассоциирован с повышением тревожности и даже с развитием клинической депрессии [1]. Независимое исследование показало, что качество жизни женщин, страдающих бесплодием, аналогично качеству жизни больных хроническими аутоиммунными заболеваниями (отношение рисков 1,85, 95% доверительный интервал 1,04–3,29) [2]. Таким образом, сама бездетность у женщин с бесплодием достоверно ухудшает такие аспекты качества жизни, как физическое здоровье, психическое здоровье, социальное здоровье и общее качество жизни, в сравнении с фертильными женщинами [3].

Менеджмент инфертильных пациенток запрототолирован клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов и Российской ассоциации репродукции человека [4]. В тех ситуациях, когда существует шанс наступления спонтанной беременности, широко применяются методы восстановления естественной фертильности (ВЕФ). Например, при бесплодии, ассоциированном с некоторыми трубно-перитонеальными факторами, миомой или эндометриозами яичников, 1-й линией лечения является хирургическое вмешательство, обеспечивающее устранение патологических образований. У пациенток не старше 36 лет с сохраненным овариальным резервом после таких операций предусматривается ожидание наступления спонтанной беременности (обычно в период от 6 мес до 1 года), а при сохраняющейся инфертильности рекомендуется переходить к использованию экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которое в таких случаях выступает в качестве 2-й линии менеджмента бесплодия [5].

Принято считать, что ЭКО, дополняемое при необходимости другими методиками вспомогательных репродуктивных технологий (получение мужских гамет, технология криоконсервации генетического материала и пр.), является сегодня наиболее действенным средством преодоления практически любого варианта женского и мужского бес-

плодия [5]. Тем не менее эффективность программ ЭКО не превышает 8,6–46,2% [6], требуя проведения повторных протоколов, которые могут быть отложены на длительный срок.

Таким образом, **в менеджменте пациенток, страдающих бесплодием, возникает период выжидательной тактики в надежде на естественную спонтанную беременность или между попытками получить беременность посредством вспомогательных репродуктивных технологий [5].** Следует отметить, что каждая неудачная попытка ЭКО дополнительно ухудшает и без того сниженное при бесплодии качество жизни [7, 8]. Имплантационные неудачи достоверно повышают частоту тревожно-депрессивных состояний и общего дистресс-синдрома в сравнении с теми пациентками, которые проходят программы ЭКО впервые [7, 9].

В этот выжидательный период сохранение здоровья пациенток, пребывающих зачастую в состоянии ментального дистресс-синдрома, требует особого подхода. Ситуацию усугубляет факт возникновения на этом фоне такой жалобы, как масталгия (мастодиния). При том, что боль в груди *per se* всегда ухудшает качество жизни женщин [10]: 40–48% из них отмечают отрицательное воздействие масталгии на половую жизнь, 30–36% – на физическую активность, 13% – на сон и 10% – на трудоспособность и социальную активность, возникает канцерофобия [10–14], повышаются утомляемость и астенизация [15], повышается риск реализации депрессивных расстройств [16].

Около 60–75% женщин репродуктивного возраста испытывают масталгию [17, 18], но за реальной медицинской помощью обращаются около 30–40% [19, 20]. Большинство из обратившихся – пациентки с бесплодием, пребывающие именно в обозначенном выжидательном периоде, имеющие не только акцентуацию на состоянии репродуктивного здоровья, но и переживающие репродуктивные неудачи. **Возникает картина порочного круга патогенеза, когда дистресс-синдром и его ментальные осложнения при бесплодии провоцируют формирование масталгии, которая в свою очередь усугубляет ментальные нарушения.**

Масталгию следует также рассматривать и как маркер дисгормональных расстройств, приводящих к формированию одновременно пролиферативных и инволютивных изменений тканей молочной железы. Несмотря на то что масталгия носит чаще всего доброкачественный характер и

Малыгин Сергей Евгеньевич – врач-онколог, маммолог клиники репродуктивного здоровья Prior Clinic

Sergey E. Malygin – oncologist, mammologist, Clinic of reproductive health Prior Clinic

Токтар Лилия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarli@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4369-3620

Lilia R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: toktarli@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4369-3620

Лагутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lagutina_e.v@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3895-8359

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: lagutina_e.v@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3895-8359

ее связь с раком молочной железы (РМЖ) не доказана [19], нарушение рецепции и дисгормональные расстройства, которые сопровождают боли в области молочных желез, способствуют развитию доброкачественной дисплазии, а она в свою очередь увеличивает риск РМЖ (находится в пределах 1,2–6,7%) [13, 14, 21]. Онкогенный риск ниже у женщин с мало выраженной и непродолжительной масталгией (сравним с риском у женщин без масталгии), но увеличивается в 2 раза при усилении боли или увеличении ее продолжительности [21].

С учетом этих обстоятельств масталгию можно рассматривать как защитный сигнал нервной системы на неблагополучие в организме, ассоциированный с патологическим процессом. С другой стороны, болезненность молочных желез в ряде случаев может считаться физиологическим симптомом [17, 18, 22].

Врачебную тактику при масталгии выстраивают, изучив характер и интенсивность боли [23], которую стратифицируют по трем основным категориям: циклическая, нециклическая (варианты интрамаммарной формы) и экстрамаммарная масталгия [13, 14].

Циклическая масталгия встречается чаще других форм, возникает преимущественно в раннем репродуктивном периоде жизни и связана с функциональными изменениями ткани молочных желез (нагрубанием, отечностью, обратимым увеличением объема) за несколько дней до менструации [11, 24], сопровождается приемом циклической гормональной терапии или оральных контрацептивов [22]. Циклическая масталгия, как правило, носит тянущий характер, двусторонняя, диффузная, но иногда затрагивает только область наружневерхних квадрантов груди. Эти проявления часто сопровождают синдром предменструального напряжения вместе с болью внизу живота, головной болью (нередко в виде мигрени), диспептическими явлениями (тошнотой, дисфункцией кишечника, метеоризмом), отеками лица и конечностей и самостоятельно купируются с началом менструации. Но в ряде случаев циклическая боль в молочной железе считается физиологическим явлением, связанным с колебаниями пролактина и половых стероидов в течение менструального цикла (относительное повышение эстрогенов и пролактина, относительное снижение прогестерона) [22].

Ациклической масталгией страдают в основном женщины в позднем репродуктивном периоде жизни или в периоде менопаузального перехода. Нециклическая боль встречается в 1/4 всех случаев масталгии и не связана с менструальным циклом, носит односторонний, локальный характер, может быть постоянной или преходящей и требует обязательного исключения органических изменений ткани молочной железы – опухолевых, воспалительных или сосудистых заболеваний. Чаще всего это пролиферативная масталгия, ассоциированная с возникновением кист, поражением стромы молочной железы, эктазией протоков, чрезмерным натяжением Куперовых связок, но может быть и симптомом мастита, в том числе абсцесса. Нециклическую масталгию связывают с нарушением диеты и образа жизни (высокое потребление жиров и кофеина, курением, алкоголем) [25], предшествующими оперативными вмешательствами на молочных железах [26].

Наконец, боли в груди могут быть экстрамаммарными – в результате новообразований, костно-мышечных травм, межреберных невралгий, рубцовых деформаций, воспаления реберно-грудинных сочленений (синдром Титце), тромбоза подкожных вен груди и грудной стенки (болезнь Мондора), приема некоторых лекарственных средств

(антибиотиков, сердечно-сосудистых препаратов и некоторых антидепрессантов) [11, 24].

Согласно клиническим рекомендациям (2020 г.), в процессе диспансеризации и/или при появлении симптомов неблагополучия молочной железы в первую очередь требуется исключить органические изменения, включая доброкачественную дисплазию молочной железы – ДДМЖ, РМЖ [24]. Для этих целей помимо физикального осмотра, имеющего низкую чувствительность и специфичность, необходимо обязательно использовать визуализирующие методики – ультразвуковое исследование и рентгеновскую маммографию, в том числе цифровую технологию film screen. Для правильной трактовки результатов визуализирующих методик и адекватной маршрутизации пациентов рекомендовано применение системы BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), где категория 1 – это отсутствие изменений, категория 2 – однозначно доброкачественные изменения, а остальные категории требуют уточнения или верифицируют раковый процесс [21, 26].

При возникновении симптома масталгии и категориях BI-RADS 1 или BI-RADS 2 базовой рекомендацией является модификация образа жизни. К этим мерам относятся подбор хорошо поддерживающего белья правильного размера, соблюдение диеты со снижением потребления метилксантинов (кофе, чай, шоколад, сладкие газированные напитки), насыщенных жирных кислот, а также увеличение в рационе ненасыщенных жирных кислот [22]. В большинстве случаев интенсивность боли в результате этих мер значительно уменьшается [22]. Несмотря на это, пациентки, анамнез которых отягощен бесплодием, его лечением методами ВЕФ или неудачными попытками ЭКО, настаивают на применении медикаментозных средств. Препаратами выбора в подобных случаях могут стать полипотентные фитокорректоры. Категория BI-RADS 2, подразумевающая верифицированный доброкачественный процесс (ДДМЖ), уже требует назначения гормональной терапии: микронизированного прогестерона в качестве терапии 1-й линии и тамоксифена как препарата 2-й линии. При этом пациентки с сочетанием бесплодия, масталгии, после неудачных попыток ЭКО при диффузных доброкачественных изменениях молочных желез могут отказываться от применения гормонального лечения. Эти клинические ситуации также заставляют искать дополнительные возможности негормональной терапии, оценить, с одной стороны, их безопасность, а с другой – эффективность.

Согласно сообщениям разных авторов, гомеопатический лекарственный препарат Мастопол® хорошо зарекомендовал себя в лечении мастопатии и ассоциируемой с ней масталгии в неселективной популяции женщин репродуктивного возраста [20, 27]. Мастопол® – зарегистрированное в РФ для лечения ДДМЖ и мастодинии гомеопатическое лекарственное средство, оно представляет собой комбинацию трех растительных и одного минерального компонента (Conium maculatum [Conium] С6 0,075 г, Thuja occidentalis [Thuja] С6 0,075 г, Hydrastis canadensis [Hydrastis] С3 0,075 г, Calcium fluoratum С6 0,075 г) с доказанной терапевтической эффективностью благодаря противовоспалительному, антипролиферативному, антиоксидантному, противоотечному, обезболивающему, иммуномодулирующему действию. Все сказанное обуславливает актуальность выбранной темы и свидетельствует о важности более эффективных методов алгологической диагностики и рационального подхода к выбору медикаментозной терапии инфертильных женщин, страдающих масталгией, поскольку решение всех этих вопросов не только улучшит исходы лечения, но и повысит качество жизни пациенток.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность использования гомеопатического лекарственного средства Мастопол® в купировании масталгии у женщин, страдающих бесплодием, в том числе и ассоциированного с эндометриозом, а также для выявления переносимости препарата, установления его комплаенса и выявления его антипролиферативных и анальгезирующих возможностей у пациенток изучаемой когорты.

Дизайн исследования: открытое проспективное сравнительное обсервационное исследование.

Материалы и методы

В репродуктологическом и в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ проведено исследование эффективности купирования масталгии у 79 инфертильных женщин, в том числе с эндометриозом, в возрасте от 20 до 44 лет, страдающих болями в области молочных желез. Основную когорту составили пациентки в программе ВЕФ (период выжидания спонтанной беременности после хирургического лечения), а также пациентки в периоде между программами ЭКО.

Среди включенных в исследование больных 46 (58,2%) женщин перенесли разные хирургические вмешательства (в основном по поводу трубно-перитонеальных факторов бесплодия) для ВЕФ и наблюдались с целью оценки результатов выполненного лечения. Возраст этих пациенток в среднем составлял $31,5 \pm 2,2$ года (min–max – 22–36 лет).

Остальные 33 (41,8%) женщины наблюдались в периоде между исходной (неудачной) и последующей (планируемой) попыткой ЭКО. Средний возраст у этих больных в среднем составлял $35,2 \pm 3,8$ года (min–max – 24–42 года).

Таким образом, **критериями включения в исследование явились:**

- N97 – Женское бесплодие, верифицированное на основании приказа №1130н Минздрава России (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N97);
- N80 – Эндометриоз, верифицированный на основании эндоскопического и морфологического исследования;
- наличие показаний к проведению ЭКО в соответствии с приказом №107н Минздрава России;
- N64.4 – Мастодиния, верифицированная на основании клинко-алгологического тестирования (циклическая/ациклическая мастодиния);
- N60 – Доброкачественная дисплазия молочной железы, верифицированная на основании визуализационных методов диагностики согласно категориям BI-RADS 1, BI-RADS 2;
- отказ от локальной гормонотерапии ДДМЖ и системного длительного применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС);
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения служили:

- узловые формы ДДМЖ, требующие оперативного лечения;
- категория BI-RADS 3 и выше, пролиферативные формы ДДМЖ;
- РМЖ (подозрение);
- прием препаратов с целью купирования симптомов масталгии в течение последних 6 мес;
- сахарный диабет;
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, которое включало в себя клинический осмотр, мам-

Рис. 1. ВАШ оценки боли.

Fig. 1. Visual analogue scale.

Описание степени боли с помощью слов	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Боль отсутствует	Легкая боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Сильная боль	Сильная боль	Сильная боль	Непереносимая боль	Непереносимая боль
Шкала лиц Вонг-Бейкер											
Шкала переносимости боли	Боль отсутствует	Боль можно игнорировать	Боль можно игнорировать	Боль мешает деятельности	Боль мешает деятельности	Боль мешает концентрироваться	Боль мешает концентрироваться	Боль мешает основным потребностям	Боль мешает основным потребностям	Необходим постельный режим	Необходим постельный режим

мографию (в прямой и боковой проекции), сонографию молочных желез и аксиллярных областей. Маммографию и сонографию молочных желез выполняли также по завершении 8-недельного приема Мастопола.

Факт наличия масталгии подтверждали на основании клинко-алгологического тестирования. С целью объективизации интенсивности болевых ощущений в молочных железах использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) оценки боли [28]. Интенсивность болевых ощущений отображали в баллах от 0 (полное отсутствие боли) до 10 (непереносимая боль), выделяя интервалы слабой боли (1–3 балла), умеренной боли (4–6 баллов) и выраженной боли (7–9 баллов); рис. 1. В настоящее исследование включали только тех больных с масталгией, у которых интенсивность болевых ощущений по ВАШ составляла не менее 3 баллов.

С целью купирования масталгии всем пациенткам изучаемой когорты назначали препарат Мастопол®. Пациентка принимала Мастопол® по 1 таблетке 3 раза в день за полчаса до еды или через 1 ч после еды сублингвально. Курс лечения составлял 8 нед.

Вместе с тем всем пациенткам исследуемой когорты на основании действующих клинических рекомендаций рекомендовали модификацию образа жизни, диету и подбор белья согласно стратифицированным факторам риска.

Результаты лечения после проведения 1 терапевтического курса трактовали следующим образом:

- хороший эффект (**полное купирование боли**) лечения подтверждали в случаях нивелирования болевых ощущений по ВАШ на 4 балла и более от исходного уровня;
- слабый эффект (**неполное купирование боли**) лечения констатировали при ослаблении интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 1–3 балла от исходного уровня;
- отсутствие эффекта лечения констатировали в случаях сохранения интенсивности болевых ощущений по ВАШ на прежнем уровне.

При анализе результатов лечения Мастополом проводили отдельную оценку с учетом характера масталгии, которая могла быть циклической и ациклической. С учетом наличия/отсутствия данного клинического признака все наблюдавшиеся больные с масталгией были распределены в 2 группы:

- **группа А:** пациентки с циклической масталгией – 67 (84,8%) женщин;
- **группа Б:** пациентки с ациклической масталгией – 12 (15,2%) женщин.

Качество жизни пациенток, вошедших в изучаемую когорту, анализировали с учетом результатов анкетирования по опроснику SF-36. Опросник включает 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: физического функционирования, ролевой деятельности, телесной боли,

Таблица 1. Распределение обследованных инфертильных женщин с масталгией по интенсивности болевых ощущений до начала терапии Мастополом (n=79)**Table 1. Distribution of the examined infertile women with mastalgia by pain severity before the start of treatment with Mastopol® (n=79)**

Интенсивность болевых ощущений по ВАШ		Число пациенток			
		циклическая масталгия (n=67)		ациклическая масталгия (n=12)	
		абс.	% от n	абс.	% от n
Слабая боль	1–3 балла	10	15,2	4	33,3
Умеренная боль	4–6 баллов	27	40,5	5	41,6
Выраженная боль	7–9 баллов	30	44,3	3	25,1

общего здоровья, жизненной активности, социального функционирования, эмоционального состояния и психического здоровья.

Собранный фактический материал обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Различия частот анализируемого признака при парных сравнениях считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

В случае подтверждения нормального распределения количественных показателей полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (M) и средних квадратических отклонений (σ) по стандартным формулам. Анализ осуществляли с использованием методов параметрической статистики.

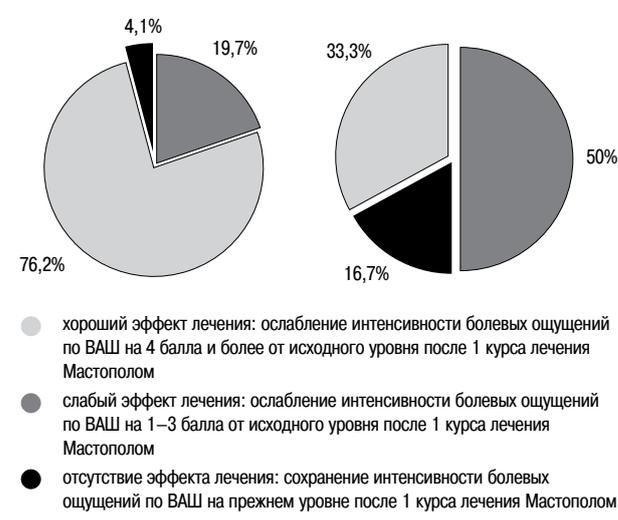
Результаты

При уточнении частоты встречаемости циклической и ациклической форм масталгии среди больных бесплодием с болями в молочных железах было установлено, что их доли составляют соответственно 84,8 и 15,2%, т.е. они соотносятся примерно как 6:1. Эти данные наглядно демонстрируют, что в общем контингенте инфертильных женщин, в том числе с эндометриозом, репродуктивного возраста, страдающих масталгией, доминируют пациентки с ее циклической формой, которая, как правило, сопровождается еще и другими ментальными расстройствами.

Изучение распределения инфертильных женщин с циклической масталгией по интенсивности болевых ощущений показало (табл. 1), что среди них пациентки с болевым синдромом слабой интенсивности по шкале ВАШ 1–3 балла составили 15,2%, с умеренно выраженными болями по шкале ВАШ 4–6 баллов – 40,5%. Выраженные боли, равные по шкале ВАШ 7–9 баллам, наблюдались у 44,3% пациенток. Полученные результаты показывают, что у взятых под наблюдение инфертильных пациенток интенсивность болевых ощущений при масталгии в подавляющем большинстве случаев носила выраженный характер и, как правило, составляла от 7 до 9 баллов по ВАШ.

Анализ алгологического исследования в группе пациенток, страдающих ациклической масталгией, продемонстрировал, что среди них пациентки с болевым синдромом слабой интенсивности по шкале ВАШ 1–3 балла составили 15,2%, с умеренно выраженными болями по шкале ВАШ 4–6 баллов – 40,5%. Выраженные боли, равные по шкале ВАШ 7–9 баллам, наблюдались у 44,3% пациенток.

При оценке результатов использования Мастопола было установлено (рис. 2), что в группе А (среди пациенток с циклической масталгией) после проведения 8-недельного терапевтического курса достигнуто полное нивелирование боли у 76,2% женщин, что свидетельствует о наличии хорошего эффекта от терапии, т.е. снижение выраженности

Рис. 2. Результаты лечения препаратом Мастопол® проявлений циклической и ациклической масталгии у больных бесплодием (n=79).**Fig. 2. Outcomes of treatment with Mastopol® for manifestations of cyclic and acyclic mastalgia in infertile patients (n=79).**

болевых ощущений на 4 балла и более по ВАШ. Слабый эффект лечения (ослабление болевых ощущений на 1–3 балла по ВАШ) был отмечен у 19,7% пациенток, что свидетельствует о перетрансформации градации болевых ощущений до слабой степени интенсивности. Отсутствие эффекта лечения (сохранение болевых ощущений по ВАШ на прежнем уровне) было констатировано лишь у 4,1% пациенток.

Результаты алгологического исследования после лечения масталгии в группе Б, т.е. у пациенток с ациклическими болями в молочных железах, показали, что доля пациенток с хорошим эффектом лечения составила 33,3% (в 2,0 раза меньше, чем в группе А), со слабым эффектом терапии – 50,0% (в 2,5 раза больше, чем в группе А), а доля пациенток с отсутствием эффекта лечения достигала 16,7% (в 4 раза больше, чем в группе А). Полученные результаты свидетельствуют о наличии дополнительных стратифицируемых факторов реализации ациклической масталгии у пациенток изучаемой когорты.

Анализ достоверности различий между группами А и Б по частоте больных с разными терапевтическими исходами (по критерию уменьшения интенсивности ощущаемой боли) при использовании Мастопола показал (табл. 2), что статистически значимые различия между группами А и Б отмечались в частоте больных с хорошими результатами лечения, которых было заметно больше в группе А (76,2%

Таблица 2. Сравнительная эффективность препарата Мастопол® при купировании циклической и ациклической масталгии у пациенток с бесплодием**Table 2. Comparative efficacy of Mastopol® in the relief of cyclic and acyclic mastalgia in infertile patients**

Результаты лечения масталгии	Сравниваемые группы пациенток, %		p (между группами А и Б)
	группа А: пациентки с циклической масталгией (n=67)	группа Б: пациентки с ациклической масталгией (n=12)	
Хороший эффект лечения	76,2	33,3	0,031
Слабый эффект лечения	19,7	50,0	0,048
Отсутствие эффекта лечения	4,1	16,7	0,045

Примечание. Хороший эффект лечения – ослабление интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 4 балла и более от исходного уровня после 1 курса лечения Мастополом, слабый эффект лечения – ослабление интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 1–3 балла от исходного уровня после 1 курса лечения Мастополом, отсутствие эффекта лечения – сохранение интенсивности болевых ощущений по ВАШ на прежнем уровне после 1 курса лечения Мастополом.

Таблица 3. Качество жизни пациенток изучаемой когорты (до и после лечения)**Table 3. Quality of life of patients in the study cohort (before and after treatment)**

Группы	Группа А: пациентки с циклической масталгией (n=67)	Группа Б: пациентки с ациклической масталгией (n=12)	p*
<i>Физический компонент здоровья (PH)</i>			
Исходный уровень	42,12±10,21	43,16±10,56	>0,05
Через 8 нед после лечения	65,44±1,21	55,95±3,13	<0,05
p*	>0,05	<0,05	
<i>Ментальный компонент здоровья (MH)</i>			
Исходный уровень	42,95±5,13	39,13±6,15	>0,05
Через 8 нед	65,13±5,94	49,21±2,25	<0,05
p*	>0,05	<0,05	

*Различия показателей статистически значимы (p<0,05).

против 33,3%, p=0,031). Также в группе А отмечалась достоверно более низкая частота случаев отсутствия терапевтического эффекта (4,1% против 16,7%, p=0,045). Доля больных со слабыми результатами лечения (19,7% против 50%, p=0,048) доказывает вовсе не слабый результат лечения, а перетрансформацию боли из выраженной интенсивности в слабую.

Изучение качества жизни показало в целом положительный эффект от проведенной терапии. Наилучшие показатели были достигнуты в 1-й группе исследования по показателям «физический компонент здоровья» и «ментальный компонент», средние значения балльной оценки увеличились среди этих женщин более чем в 1,5 и 2,0 раза (табл. 3).

Антипролиферативные эффекты на фоне использования Мастопола проанализированы на основании сонографического и маммографического исследования после проведенной терапии, статистически значимых различий не установлено, а также не выявлено ни одного случая отрицательной динамики структурных изменений ткани молочной железы (p=0,738).

В процессе использования Мастопола в группах А и Б не зарегистрировано ни одного случая каких-либо побочных реакций или осложнений.

Обсуждение

Масталгия – чрезвычайно распространенный симптом у женщин. Не менее 40% пациенток гинекологов отмечают боли или дискомфорт в области молочных желез в качестве основной или сопутствующей жалобы [19]. В когортах пациенток с нарушениями репродуктивного здоровья и

особенно – с разными формами бесплодия эта доля значительно увеличена. Это объясняется не только общностью глубинных механизмов – нарушением регуляции репродуктивной системы, но и психологическим аспектом боли. Тревога, хронический стресс и депрессия женщин, сопровождающие бесплодие, являются факторами риска масталгии и даже ДДМЖ, одно из их устаревших названий – «истерическая опухоль». Суммирование этих доминант возникает при менеджменте пациенток с бесплодием, качество жизни которых само по себе значительно ниже [1–3].

Удивительно, но при такой распространенности проблемы масталгию рассматривают не как самостоятельное состояние или нозоформу, а как сигнал неблагополучия в ткани молочной железы, а иногда – и физиологический симптом, аналогично дискомфорту при менструации [17, 18, 22]. Несмотря на то что масталгия может быть проявлением РМЖ, доброкачественных пролиферативных образований, и циклический и ациклический ее варианты имеют не очень высокий онкогенный риск [13, 14, 21]. Тем не менее именно канцерофобия заставляет пациенток обратиться к врачу [10], значит, любая масталгия требует обязательного онкоскрининга, запротоколированного в актуальных клинических рекомендациях.

Все изложенные обстоятельства заставляют клиницистов испытывать трудности при ведении пациенток с жалобами на боли в области молочных желез. Актуальные клинические рекомендации рекомендуют неспецифический общий подход – релаксирующую терапию, модификацию диеты, образа жизни, подбор правильного белья. Медикаментозные средства 1-й линии могут быть также неспецифическими – НПВС или микронизированный прогестерон [11, 24]

в течение полугода, а в случае неэффективности следует применять препараты 2-й линии – тамоксифен или даназол с их большим числом побочных эффектов, в том числе гипоэстрогенных и андрогенных [24].

Получается, что медикаментозное лечение масталгии в когорте инфертильных пациенток сильно ограничено, особенно если на основании визуализационных методик исключены структурные изменения молочных желез. Специфические сложности возникают при консультировании по поводу болей в молочных железах инфертильных пациенток, планирующих беременность после ВЕФ и справедливо с опасением относящихся в этот прекоцепционный период к любым лекарственным воздействиям. Другим препятствием может стать период после репродуктивной неудачи ЭКО, когда пациентки категорически отказываются после пройденного протокола от любых «сильных» медикаментов и тем более длительного их приема.

Поиск дополнительных возможностей медикаментозного воздействия можно осуществлять среди многокомпонентных гомеопатических лекарственных препаратов, состав которых оказывает разноплановое воздействие на ткани организма, например, хорошо зарекомендовавший себя Мастопол® [20, 27, 29–31].

Программа исследования строилась с целью не только изучить эффективность Мастопола в купировании боли в молочной железе у пациенток с бесплодием, но и выявить переносимость препарата, установить его комплаенс и выявить его антипролиферативные и анальгезирующие возможности у пациенток изучаемой когорты. Независимо от формы бесплодия пациентки находились вне гормональной терапии в периоде между программами ЭКО или в выжидательный период программы ВЕФ, и масталгия была дополнительной жалобой, ухудшающей качество жизни в это время и требующей обоснованного лечения.

С учетом сопоставимости клинических характеристик пациенток нами принято решение сформировать группы исследования на основании вида масталгии. Для этого мы провели опрос и алгологический скрининг. Экстрамаммарные боли были исключены у всех пациенток, вошедших в программу исследования, поэтому женщины разделены на тех, у кого была верифицирована циклическая масталгия, и пациенток с ациклическими болями в области молочных желез.

Дальнейшая программа изучения строилась в основном на качественном отборе женщин. Согласно клиническим рекомендациям (2020 г.), основным методом диагностики состояния молочных желез выступают визуализационные методики с целью верификации/исключения пролиферативных и канцерогенных процессов [24]. Проведя ультразвуковое исследование и рентгеновскую маммографию, мы включили в исследование только пациенток с BI-RADS 1 или диффузными формами BI-RADS 2. Пациентки с BI-RADS 2 не требовали гормональной терапии или отказывались от нее.

Первым этапом терапии была модификация образа жизни и диеты – все женщины получили соответствующие рекомендации и старались придерживаться их, но оценить комплаентность этих назначений не представлялось возможным. Отсутствие объемных образований в ткани молочной железы позволяет строить поиск медикаментозных средств среди препаратов негормонального действия. К ним относятся НПВС и препараты микронизированного прогестерона, от системного и продолжительного применения которых пациентки изученной когорты категорически отказались или имели противопоказания к их использованию, в том числе с учетом прекоцепционного периода после хирургического лечения бесплодия в программах ВЕФ.

Медикаментозным назначением в изученной когорте стал препарат Мастопол®.

Проведенное нами исследование способности гомеопатического лекарственного препарата Мастопол® купировать боли в молочных железах показало, что при 8-недельном непрерывном применении он обеспечивает хороший терапевтический эффект почти у 1/2 инфертильных пациенток с циклической масталгией. Хорошим эффектом лечения мы считали снижение интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 4 балла и более от исходного уровня. Данные результаты наглядно демонстрируют, что Мастопол® может оказать помощь в купировании циклической масталгии у большого числа (76,2%) пациенток с таким расстройством. С другой стороны, эти же результаты свидетельствуют о том, что у другой половины (19,7%) больных Мастопол® оказывает лишь слабовыраженный терапевтический эффект (в рамках перетрансформации боли) или даже вообще никак не влияет на выраженность болевых ощущений (у 4,1%).

При лечении ациклической масталгии Мастопол® оказался также эффективным. По нашим наблюдениям, среди больных с таким проявлением масталгии этот препарат обеспечил хороший терапевтический эффект у 33,3%. Это вовсе не означает низкую эффективность Мастопола у женщин, страдающих ациклическими формами, но не имеющими структурных изменений молочных желез по данным визуализационных методик (BI-RADS 1). В подобных ситуациях надо принять во внимание тот факт, что в генезе ациклической масталгии большую роль играют не только органические, но и иные факторы, в частности ментальные нарушения.

Положительная алгологическая картина, полученная в ходе исследования, вне сомнения, улучшила и качество жизни пациенток обеих групп. Из полученных нами результатов следует, что Мастопол® может быть рекомендован к «стартовому» лечению масталгии, дополняя базовую легитимную терапию (модификацию образа жизни, диеты и подбор белья согласно стратифицированным факторам риска), в особенности при ее циклической форме и ограниченных возможностях системного и длительного применения медикаментов 1-й и тем более 2-й линии у женщин с бесплодием. При ациклических формах Мастопол® может стать хорошим подспорьем для дополнения купирования ментальных нарушений или должен быть включен в комплексную медикаментозную терапию диффузных ДДМЖ.

Заключение

Следует отметить, что и без того сложный менеджмент пациенток с бесплодием может дополнительно отягощаться возникновением жалоб как на циклическую, так и ациклическую масталгию. Несмотря на низкую взаимосвязь этого симптома с риском РМЖ, важно уделить этой жалобе особое внимание одновременно с несколькими целями:

- онконастороженность;
- влияние на риск ментального дистресса и качество жизни;
- правильная маршрутизация пациенток;
- подбор адекватной (эффективной и безопасной) терапии с хорошей комплаентностью.

Этим целям служит:

- тщательный сбор анамнеза с учетом всех особенностей репродуктивной функции и связанным с этим ограничением по целому спектру медикаментов;
- неременный алгологический скрининг с оценкой качества боли, в том числе стратификация по циклическому, ациклическому и экстрамаммарному типам;

- психологическое консультирование пациенток для диагностики и коррекции возможных нарушений;
- обязательное физикальное и инструментальное обследование, позволяющее исключить объемные образования молочных желез, в том числе рак, и для формирования правильной маршрутизации пациенток.

Всем пациенткам с BI-RADS 1 или диффузными формами BI-RADS 2, находящимся на выжидательном прекоцепционном этапе после проведенного хирургического лечения в рамках программ ВЕФ или в периоде после имплантационной неудачи ЭКО, в качестве стартового воздействия вкуче с немедикаментозными мерами следует назначать поликомпонентные гомеопатические лекарственные препараты. Мастопол® зарекомендовал себя как вполне эффективное и безопасное средство у пациенток изученной когорты, в случае недостаточного воздействия Мастопол® может дополнить традиционные фармакологические средства, запротоколированные в актуальных клинических рекомендациях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

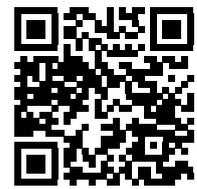
Литература/References

1. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):41-7. DOI:10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney
2. Boulet SL, Smith RA, Crawford S, et al. Health-Related Quality of Life for Women Ever Experiencing Infertility or Difficulty Staying Pregnant. *Matern Child Health J.* 2017;21(10):1918-26. DOI:10.1007/s10995-017-2307-y
3. Bakhtiyar K, Beiranvand R, Ardalan A, et al. An investigation of the effects of infertility on Women's quality of life: a case-control study. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):114. DOI:10.1186/s12905-019-0805-3
4. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. Режим доступа: https://www.minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovoyedokumenty/klinical_protokols/Клинический%20протокол%20Бесплодие.pdf. Ссылка активна на 01.08.2021 [Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu). Klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.minzdrav29.ru/health/normativnye-pravovoyedokumenty/klinical_protokols/Klinicheskii_protokol_Besplodie.pdf. Accessed: 01.08.2021 (in Russian)].
5. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностические и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Krasnopol'skaia KV, Nazarenko TA. Clinical aspects of infertility treatment in marriage. Diagnostic and therapeutic programs using methods of restoring natural fertility and assisted reproductive technologies: guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
6. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Sys Rev.* 2018;8:artCD010537. DOI:10.1002/14651858.CD010537.pub5
7. Karaca N, Karabulut A, Ozkan S, et al. Effect of IVF failure on quality of life and emotional status in infertile couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:158-63. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.09.017
8. Maroufizadeh S, Ghaheri A, Omani Samani R. Factors associated with poor quality of life among Iranian infertile women undergoing IVF. *Psychol Health Med.* 2017;22(2):145-51. DOI:10.1080/13548506.2016.1153681
9. Massarotti C, Gentile G, Ferreccio C, et al. Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):485-9. DOI:10.1080/09513590.2018.1540575
10. Fakhravar S, Bahrami N, Qurbani M, Olfati F. The Effect of Healthy Lifestyle Promotion Intervention on Quality of Life in Cyclic Mastalgia via Individual Counseling: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2021;9(1):55-63. DOI:10.30476/ijcbnm.2020.85560.1274
11. Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
12. Cornell LF, Sandhu NP, Pruthi S, Mussallem DM. Current Management and Treatment Options for Breast Pain. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(3):574-80. DOI:10.1016/j.mayocp.2019.12.014
13. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Gynecology: a national guide. Ed. by VI Kulakov, IB Manukhin, GM Savel'eva. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russian)].
14. Опухоли женской репродуктивной системы: учебное пособие. Под ред. С.С. Чистякова. М.: Медицинское информационное агентство, 2011 [Tumors of the female reproductive system: a textbook. Ed. by SS Chistiakov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011 (in Russian)].
15. Alimoğullari M, Buluş H. Existence of Cervical Discopathy in Non-Cyclic Mastodynia. *Breast Care (Basel).* 2020;15(2):178-81. DOI:10.1159/000501792
16. Kyranou M, Paul SM, Dunn LB, et al. Differences in depression, anxiety, and quality of life between women with and without breast pain prior to breast cancer surgery. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(2):190-5. DOI:10.1016/j.ejon.2012.06.001
17. Hubbard TJ, Sharma A, Ferguson DJ. Breast pain: assessment, management, and referral criteria. *Br J Gen Pract.* 2020;70(697):419-20. DOI:10.3399/bjgp20X712133
18. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med.* 2005;50(12):933-9.
19. Joyce DP, Alamiri J, Lowery AJ, et al. Breast clinic referrals: can mastalgia be managed in primary care? *Ir J Med Sci.* 2014;183(4):639-42. DOI:10.1007/s11845-013-1066-z
20. Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Запирова С.Б., и др. Лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015;9(3):22-7 [Rozhkova NI, Burdina II, Zapirova SB, et al. Lechenie diffuznykh dobrokachestvennykh zabollevanii molochnoi zhelezy i mastodinii. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia.* 2015;9(3):22-7 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.3.022-027
21. Мастопатии. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Mastopathy. Ed. by AD Kaprin, NI Rozhkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
22. Jaafarnejad F, Adibmoghaddam E, Emami SA, Saki A. Compare the effect of flaxseed, evening primrose oil and Vitamin E on duration of periodic breast pain. *J Educ Health Promot.* 2017;6:85. DOI:10.4103/jehp.jehp_83_16
23. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(33-34):565-74. DOI:10.3238/arztebl.2019.0565
24. Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы». 2020 [Klinicheskie rekomendatsii "Dobrokachestvennaia displaziia molochnoi zhelezy". 2020 (in Russian)].
25. Hafiz SP, Barnes NLP, Kirwan CC. Clinical management of idiopathic mastalgia: a systematic review. *J Prim Health Care.* 2018;10(4):312-23. DOI:10.1071/HC18026
26. Wang K, Yee C, Tam S, et al. Prevalence of pain in patients with breast cancer post-treatment: A systematic review. *Breast.* 2018;42:113-27. DOI:10.1016/j.breast.2018.08.105
27. Солопова А.Г., Сафаров А.А., Макацария А.Д. Опыт применения Мастопола в лечении мастопатии и предменструального синдрома. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(4):38-41 [Solopova AG, Safarov AA, Makatsariia AD. Opyt primeneniia Mastopola v lechenii mastopatii i predmenstrual'nogo sindroma. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiia.* 2014;8(4):38-41 (in Russian)].

28. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl. 11):S240-52. DOI:10.1002/acr.2054
29. Кулагина Н.В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом. *Медицинский совет.* 2019;6:136-40 [Kulagina NV. Fitoterapiia tsiklicheskoj mastalgii u patsientok s diffuznoi dobrokachestvennoi displaziei molochnykh zhelez i predmenstrual'nyim sindromom. *Meditsinskii sovet.* 2019;6:136-40 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-6-136-140
30. Меморандум №2 Комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований «О лженаучности гомеопатии». М., 2017 [Memorandum №2 Komissii RAN po bor'be s lzhenaukoi i fal'sifikatsiei nauchnykh issledovanii "O lzhenauchnosti gomeopatii". Moscow, 2017 (in Russian)].
31. Кедрова А.Г., Леваков С.А. Фитопрепараты в лечении гинекологических больных с выраженной масталгией. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2017;13(4):63-70 [Kedrova AG, Levakov SA. Fitopreparaty v lechenii ginekologicheskikh bol'nykh s vyrazhennoi mastalgiei. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2017;13(4):63-70 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2017-13-4-63-70

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Важные вопросы при выборе гормональной контрацепции. Мифы о контрацепции

В.Н. Прилепская[✉], Л.Л. Бостанджян

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

Аннотация

Благодаря внедрению современных методов контрацепции в Европе и, в частности, России, уровень абортов значительно снизился. В большей степени это связано с применением такого прогрессивного метода, как гормональная контрацепция. Вместе с тем уровень применения современных методов предохранения в России остается низким, что зачастую обусловлено боязнью развития побочных эффектов и наличием существующих мифов, особенно применительно к гормональной контрацепции. Комбинированные оральные контрацептивы хорошо изучены, имеют благоприятный профиль эффективности и безопасности, риски при приеме минимальные и отражены в инструкции по применению. При правильном назначении гормональная контрацепция является надежным методом защиты от нежеланной беременности, обладающим также дополнительными преимуществами, в том числе лечебными эффектами.

Ключевые слова: дроспиренон, миома, фертильность

Для цитирования: Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Важные вопросы при выборе гормональной контрацепции. Мифы о контрацепции. Гинекология. 2021; 23 (4): 364–369. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201051

IN AID OF THE CLINICIAN

Important questions to ask when choosing hormonal contraception. Myths about contraception

Vera N. Prilepskaya[✉], Lana L. Bostandzhian

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Due to the introduction of modern methods of contraception in Europe and, in particular, in Russia, the abortion rate has decreased significantly. This is largely due to the use of such a progressive method as hormonal contraception. However, the level of use of modern methods of contraception in Russia remains low, which is often due to fear of side effects and existing myths, especially in relation to hormonal contraception. Combined oral contraceptives are well studied, have a favorable profile of efficacy and safety, the risks of taking them are minimal and are reflected in the instructions for use. When properly prescribed, hormonal contraception is a reliable method of protection against unwanted pregnancy, which also has additional benefits, including therapeutic effects.

Keywords: drospirenone, myoma, fertility

For citation: Prilepskaya VN, Bostandzhian LL. Important questions to ask when choosing hormonal contraception. Myths about contraception. Gynecology. 2021; 23 (4): 364–369. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201051

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) суть планирования семьи – возможность: во-первых, помочь супружеским парам или отдельным лицам избежать нежелательной беременности; во-вторых, регулировать интервалы между беременностями; в-третьих, контролировать выбор времени рождения в зависимости от возраста и здоровья будущих родителей. В настоящее время гормональные контрацептивы, содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются одним из самых эффективных и популярных методов предохранения от нежелательной беременности. Создание и разработка все более современных методов гормональной контрацепции является важным шагом в развитии и прогрессе репродуктивной медицины.

Более 100 млн женщин в мире используют гормональную контрацепцию в настоящее время. В последние годы число женщин, желающих использовать современные методы предохранения, растет, однако многие из них не имеют доступа к информации о существующих эффективных методах и правилах их применения, используя малодейственные методы контрацепции.

Низкое использование гормональных контрацептивов зачастую обусловлено боязнью развития побочных эффектов ввиду наличия существующих мифов. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) хорошо изучены, риски при их правильном приеме минимальны и отражены в инструкции по применению препаратов, следуя которой, их можно избежать. В частности, при назначении КОК ос-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», засл. деят. науки РФ. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

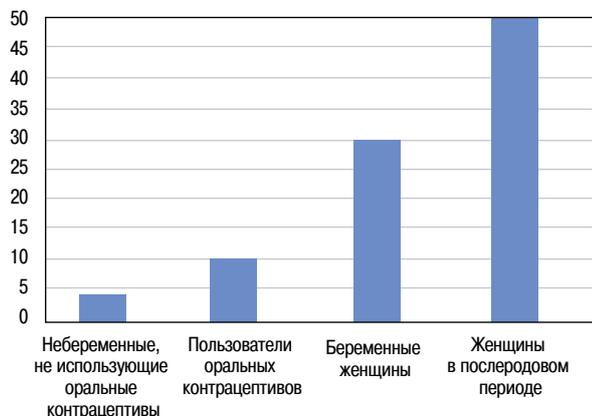
Бостанджян Лана Ланрентьевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

[✉]Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Lana L. Bostandzhian – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Рис. 1. Контрацепция незначительно повышает риск венозной тромбоземболии.

Fig. 1. Contraception slightly increases the risk of venous thromboembolism (VTE).



новными аргументами выбора как для пациентов, так и для врачей являются надежность и безопасность метода контрацепции.

Наиболее частые вопросы, возникающие у врачей и пациентов при выборе КОК:

- Существует ли риск развития тромбозов?
- Возможно ли назначение КОК при варикозной болезни в анамнезе?
- Как быстро возвращается фертильность после их применения?
- Возможно ли назначение КОК при наличии миомы матки?
- Способствуют ли они увеличению массы тела?

Как известно, основным документом, регламентирующим применение гормональной контрацепции, является «Критерии приемлемости методов контрацепции ВОЗ» [1]. Согласно критериям возраст от менархе до 40 лет относится к категории 1 приемлемости, т.е. у женщин этой возрастной группы нет ограничений к применению КОК. Возраст старше 40 лет относится к категории 2, когда преимущества метода в целом превосходят риск. В большинстве случаев метод можно успешно использовать.

Влияние КОК на риск развития венозной тромбоземболии

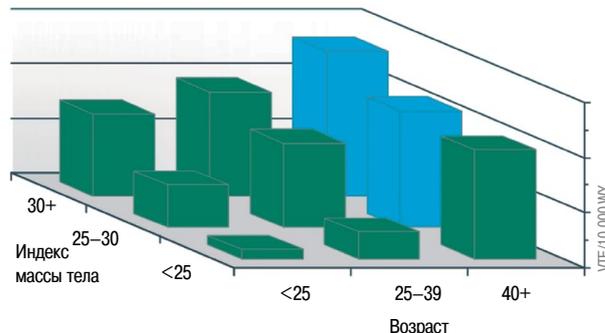
При приеме КОК возможны некоторые повышения риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ). Но это заболевание встречается редко и наблюдается примерно в 1–2 случаях на 10 тыс. женщин [2]. По данным метаанализа, опубликованного в 2013 г., частота ВТЭ у женщин, не использующих КОК, составляет от 1,9 до 3,7 случая на 10 тыс. человек, а для принимающих их – от 2,9 до 4,3 [3]. Это значительно меньше, чем аналогичный риск, например, при беременности или в раннем послеродовом периоде, где он составляет, по разным данным, 29–300 случаев на 10 тыс. женщин.

При этом риск развития ВТЭ зависит от ряда факторов: доза эстрогена, длительность применения, возраст, повышение массы тела, генетические мутации, влияющие на коагуляцию, неблагоприятные наследственность и личный анамнез по ВТЭ, иммобилизация (оперативное вмешательство, травма), длительные перелеты. По мере увеличения длительности использования гормональной контрацепции риск развития ВТЭ уменьшается [4].

По данным J. Dinger и соавт. (2010 г.), риск развития ВТЭ существует в начале использования КОК, при возобновлении приема после перерыва более 4 нед или же при переходе

Рис. 2. Евразийская ассоциация университетов (EURAS): возрастающее влияние возраста и индекса массы тела в отношении риска ВТЭ у пользователей КОК*.

Fig. 2. Eurasian University Association (EURAS): increasing influence of age and body mass index on VTE risk in combined oral contraceptives (COC) users*.



*Подсчет риска на основе 115 случаев ВТЭ среди 116,00 женщино-лет приема.

Рис. 3. Риск ВТЭ: влияние продолжительности приема КОК.

Fig. 3. VTE risk: effect of duration of COC use.

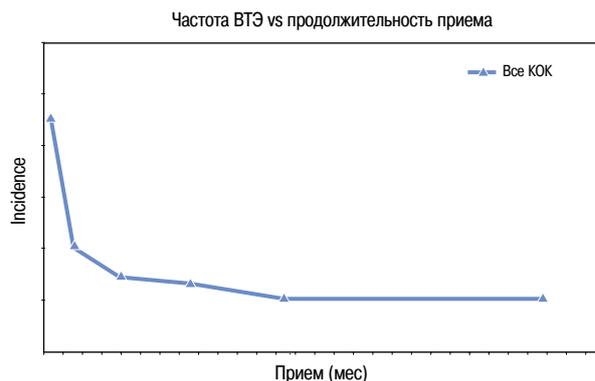
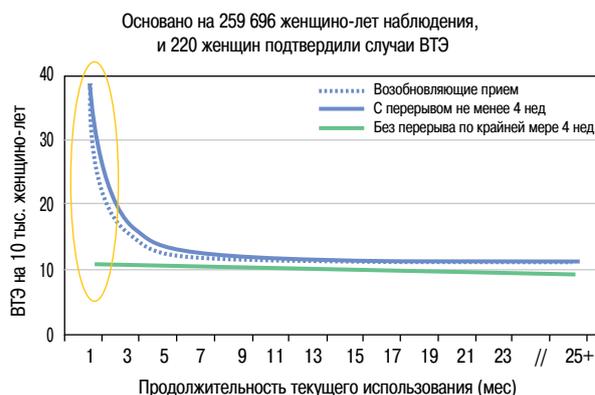


Рис. 4. Известные факторы риска развития ВТЭ у получающих КОК: непрерывное использование против прерванного приема.

Fig. 4. Known risk factors for VTE in COC users: continuous versus interrupted use.



на другие КОК [5, 6]. Тогда как переход на другие КОК без перерыва по крайней мере менее 4 нед не связан с повышением риска ВТЭ.

Как правило, прием КОК рассматривают как фактор риска, повышающий вероятность тромботических осложнений преимущественно за счет влияния эстрогенного компонента. Однако в настоящее время все чаще обсуждается влияние риска гестагенного компонента на развитие ВТЭ.

Гестагенный компонент современных контрацептивов представлен в основном гестагенами III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат), хотя в состав некоторых современных КОК входит гестаген II поколения (левоноргестрел). В основном эти гестагены относятся к синтетическим прогестинам класса гонанов, отличающихся высокоактивными и избирательными гестагенными свойствами за счет наличия в их структуре этинильной группы. Все гестагены III поколения обладают высоким индексом селективности и низкой андрогенной активностью при высокой избирательности к прогестероновым рецепторам. Особое место среди КОК занимают препараты, содержащие в качестве гестагенного компонента дроспиренон, который является производным 17 α -спиронолактона и по своим фармакологическим свойствам максимально приближен к эндогенному прогестерону, обладая гестагенным действием и оказывая гестагенное, антиандрогенное и антиминералокортикоидное действия [7].

Результаты международного исследования по активному наблюдению за здоровьем женщин, принимающих оральные контрацептивы (INAS-OC), проведенного в США и 6 европейских странах (Австрия, Хорватия, Германия, Италия, Польша, Швеция) с участием более 85 тыс. женщин, целью которого было изучение влияния КОК на риск тромбозов, показали, что частота подтвержденных случаев ВТЭ на фоне приема гормональных контрацептивов, содержащих дроспиренон и другие КОК, была сопоставимой [8].

В настоящее время накоплено и опубликовано значительное число данных о результатах исследований III фазы, оценивавших как эффективность, так и безопасность современного прогестагена дроспиренона в качестве монотерапии. В опубликованном в 2020 г. обзоре показано, что отсутствуют данные о повышении уровня ВТЭ при применении 4 мг дроспиренона [9].

По результатам исследований, среди женщин с варикозным расширением вен частота ВТЭ была несколько выше при приеме комбинированных гормональных контрацептивов по сравнению с женщинами, не применявшими гормональную контрацепцию, данное различие являлось статистически незначимым [10, 11]. По данным популяционного когортного исследования, проведенного при участии пациенток старше 40 лет после 5 лет приема КОК и менопаузальной гормональной терапии, уставлено, что ни тот, ни другой метод не влияют на риск возникновения варикозного расширения вен [12].

Риск ВТЭ существенно зависит от возраста. Большинство исследований, проведенных в последнее время, убедительно показали, что возраст является дополнительным фактором риска тромботических осложнений при применении комбинированных гормональных контрацептивов. В медицинских критериях приемлемости контрацепции возраст старше 35 лет является дополнительным фактором риска, что следует учитывать при назначении контрацепции.

Кроме того, при выборе контрацепции врачам необходимо помнить о том, что наследственная тромбофилия – важный фактор, влияющий на риск тромботических осложнений у женщин, принимающих комбинированные

гормональные контрацептивы. В последних рекомендациях ВОЗ (2015 г.) отмечено, что прием КОК женщинами с тромбофилическими мутациями противопоказан для их здоровья. При отсутствии факторов риска венозного тромбоза крайне редко встречается у женщин репродуктивного возраста. Разница в риске приема КОК, содержащих различные прогестины, крайне мала. Рекомендации, включенные в критерии приемлемости методов контрацепции ВОЗ, одинаковы для КОК различного состава независимо от особенностей прогестагенного компонента.

Миома матки

По данным ряда исследований, гормональные контрацептивы не оказывают значимого лечебного эффекта на миоматозные узлы, но в то же время не имеют отрицательного влияния на миому матки [13]. Кроме того, в некоторых работах отмечен положительный характер применения КОК у пациенток с миомой матки, заключавшийся в снижении продолжительности и объема менструального кровотечения, а также повышении уровня гемоглобина [14, 15]. По результатам исследований G. Orsini и соавт., наблюдение за женщинами с миомой матки, принимавшими современные КОК на протяжении 2 лет, не выявило существенного изменения размера миоматозных узлов, но определило статистически значимое снижение объема менструальной кровопотери и повышение уровня гемоглобина [14].

В клинических рекомендациях по ведению пациенток с миомой матки, утвержденных в России в 2021 г., показано использование КОК у пациенток с миомой матки для контрацепции и купирования симптомов, так как они эффективно снижают объем менструальной кровопотери, не оказывая влияния на рост узлов миомы.

Влияние на фертильность

Гормональные контрацептивы независимо от длительности и типа используемого препарата не влияют на фертильность женщин и не приводят к бесплодию. По данным системного обзора трех проспективных исследований, частота наступления беременности в течение первого года после отмены КОК составила от 79,4 до 95% [16].

Средний срок до наступления беременности составил 2,5–3 менструальных цикла после отмены КОК. Эти показатели сопоставимы с частотой наступления беременности у женщин, не использовавших контрацепцию или применявших барьерные методы.

По данным ряда исследований, после прекращения приема современных КОК никаких задержек в наступлении беременности не наблюдается [17, 18]. Частота бесплодия у женщин, принимавших КОК, оказалась в сотни раз меньше, чем у сверстниц, имевших роды и аборт и не использовавших контрацепцию [19]. Не существует данных, указывающих на связь увеличения продолжительности приема КОК с уменьшением фертильности. Более того, ряд работ свидетельствует о более высокой частоте наступления желанной беременности среди пациенток после продолжительного приема гормональной контрацепции [20, 21].

Ф.Т. Шмидт в своем исследовании показал, что частота аменореи после отмены КОК у подростков не отличается от частоты аменореи у подростков, не применявших этот метод контрацепции [22]. Известно, что контрацептивный эффект КОК обусловлен блокадой овуляции за счет подавления секреции рилизинг-гормонов и гонадотропинов. Этот эффект является обратимым [23].

Таким образом, КОК не вызывают «синдрома гиперторможения», однако следует учитывать то, что так называемый

«таблеточный цикл» маскирует уже имеющиеся нарушения менструальной функции, вызванные скрытыми патологическими изменениями в гипоталамической области и гипофизе.

Более того, существует мнение о том, что кратковременный прием КОК может несколько увеличить вероятность наступления беременности – ребаунд-эффект.

Это связано с тем, что современные гормональные контрацептивы обладают выраженным тормозящим действием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему и с успехом применяются для лечения бесплодия по типу ребаунд-эффекта. Идея применения синтетических прогестивов для лечения бесплодия по типу ребаунд-эффекта не является новой. Она заключается в кратковременном торможении всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с помощью синтетических прогестивов с последующим восстановлением ее функции. Стимулирующий эффект оценивается как положительный, если у больной с ановуляцией после приема препаратов устанавливаются регулярные менструальные циклы с двухфазной базальной температурой и продолжительностью гипертермической фазы более 10 дней.

При проведении терапии КОК по типу ребаунд-эффекта самая высокая частота наступления беременности отмечается после отмены первого курса приема [24]. Кроме того, КОК помогают сохранить «банк яйцеклеток» для последующей желанной беременности. Функциональное состояние репродуктивной системы у женщин, применяющих КОК, нередко сравнивают с ранними сроками беременности, являющейся, как известно, физиологическим, а не патологическим процессом. Интересно отметить, что длительное использование КОК в течение интергенетического интервала и наличие желанного числа беременностей создают условия для функционирования репродуктивной системы, аналогичные таковым у женщин, никогда не предохранявшихся от беременности и имеющих 10–12 вскормленных грудью детей. Последний вариант репродукции мало приемлем для современной стадии развития общества, несмотря на то, что считается наилучшим способом профилактики возникновения рака яичников, эндометрия и молочных желез. В своем исследовании P. Hannaford и соавт. отметили снижение на 29% кумулятивного риска гинекологических раков в подгруппе женщин, применявших КОК [25].

По некоторым данным, благотворное действие гормональной контрацепции на репродуктивную систему усиливается по мере увеличения продолжительности их применения, а защитный эффект препаратов выражен гораздо сильнее у сексуально активных женщин, начавших прием КОК в молодом возрасте [26].

В процессе приема КОК в яичниках продолжаются физиологические процессы созревания фолликулов до стадии малых и больших зреющих. На фоне приема КОК часть зреющих фолликулов атрезируется, но часть, как правило, наиболее генетически полноценных сохраняется до момента отмены препарата. Благодаря этому, по мнению J. Ford и соавт. [27], применение КОК предотвращает спонтанные аборт по причине анеуплоидии. Кроме того, КОК снижают риск возникновения внематочной беременности (самый низкий показатель – 0,005 на 1 тыс. женщино-лет), предотвращая овуляцию и/или зачатие [28]. Эти значения сравнимы с таковыми при вазэктомии и ниже, чем у женщин, применяющих в качестве контрацептивных методов презервативы, диафрагму, внутриматочную спираль и перевязку маточных труб, а также меньше у женщин, не использующих контрацепцию (2,6 на 100 женщино-лет) [28].

Увеличение массы тела

Нередко в процессе консультирования возникает вопрос о влиянии КОК на повышение массы тела. Однако нет никаких убедительных данных, свидетельствующих о влиянии применения комбинированной гормональной контрацепции на увеличение массы тела. В Кокрановском обзоре (2014 г.) представлен анализ 49 исследований. В 4 из них сравнивалось применение КОК с плацебо, а в остальных – влияние различных КОК между собой. В заключение авторы пришли к выводу, что нет никаких данных, доказывающих влияние комбинированных гормональных контрацептивов различного состава на увеличение массы тела [29].

Следует подчеркнуть, что при правильном назначении в соответствии с показаниями и противопоказаниями комбинированные гормональные контрацептивы показывают одновременно благоприятный профиль эффективности и безопасности применения. В этой связи вполне правомерна точка зрения современных ученых и клиницистов о возможности и необходимости приема КОК без перерывов так долго, как существует потребность в контрацепции (Агентство США по международному развитию, 2000), безусловно, при соблюдении принципов правильного консультирования и наблюдения за пациенткой и выполнении его рекомендаций. В связи с этим грамотное применение контрацепции и обучение врачей и населения вопросам предохранения являются крайне актуальными направлениями, обеспечивающими эффективность сохранения здоровья женщины и семьи в целом.

Статья подготовлена при поддержке АО «Байер».

This article was prepared with support from Bayer, JSC.

Литература/References

1. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th edition. Geneva: World Health Organization, 2015.
2. Pymar HC, Creinin MD. The risks of oral contraceptive pills. *Semin Reprod Med.* 2001;19(4):305-12.
3. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298.
4. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009;339:b2890.
5. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75(5):344-54.
6. Dinger J, Minh TD, Moehner S, et al. The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(S1):S214-5.
7. Greydanus DE, Patel DR, Rimsza M. Contraception in the Adolescent: An update. *Pediatrics.* 200;107(3):562-73.
8. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception.* 2014;89(4):253-63.
9. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenon alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):218.
10. Campbell B. Thrombosis, phlebitis and varicose veins. *BMJ.* 1996;312(7025):198-9.
11. Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception.* 2016;94(3):275-9.

12. Jukkola TM, Mäkivaara LA, Luukkaala T, et al. The effects of parity, oral contraceptive use and hormonal replacement therapy on the incidence of varicose veins. *J Obstet Gynecol.* 2006;26(5):448-51.
13. Moroni RM, Martins WP, Dias SV, et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(3):145-52.
14. Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. Low-dose combination oral contraceptives use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Gynecol.* 2002;54(3):253-61.
15. Burkman RT. Oral Contraceptives: Current Status. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(1):62-72.
16. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, Jensen JT. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception.* 2011;84:465-77.
17. Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, Constantine G. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1654-6.
18. Cronin M, Schell Schmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):616-22.
19. Harlap et al. Family planning from Encyclopedia of Sociology, 1991.
20. Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, et al. Pre-gravid oral contraceptive use and time to pregnancy: a Danish prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1398-405.
21. Wiegatz I, Mittmann K, Dietrich H, et al. Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertil Steril.* 2006;85(6):1812-9.
22. Шмидт Ф.Т. Практический опыт тридцатилетнего применения гормональной контрацепции. *Планирование семьи.* 1993;2:1-3 [Shmidt FT. Prakticheskii opyt tridsatiletnego primeneniia gormonal'noi kontratsepsii. *Planirovanie semi.* 1993;2:1-3 (in Russian)].
23. Shulman LP, Westhoff CL. Return to fertility after use of reversible contraception. *Dialogues in Contraception.* 2006;10:1-3.
24. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2008; с. 252-84 [Serov VN, Prilepskaia VN, Ovsiannikova TV. Gynecological endocrinology. Moscow: MEDpress-inform, 2008; p. 252-84 (in Russian)].
25. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651.
26. Vogt C, Schaefer M. Disparities in knowledge and interest about benefits and risks of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2011;16(3):183-93.
27. Ford JH, MacCormac L. Pregnancy and lifestyle study: the long-term use of the contraceptive pill and the risk of age-related miscarriage. *Hum Reprod.* 1995;10(6):1397-402.
28. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(Suppl. 4):S5-22.
29. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003987.
30. Farrow A, Hull MG, Northstone K, et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2754-61.
31. Бриггс П, Ковач Г, Гиллбод Дж. Контрацепция от менархе до менопаузы. Под общей редакцией проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2015 [Briggs P, Kovach G, Gillbod Dzh. Contraception from menarche to menopause. Pod obshchei redaktsiei prof. VN Prilepskoi. Moscow: MEDpress-inform, 2015 (in Russian)].
32. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., и др. Контрацепция у женщин репродуктивного возраста. М.: Бином, 2019 [Sukhikh GT, Prilepskaia VN, Mezhevitinova EA, et al. Contraception in women of reproductive age. Moscow: Binom, 2019 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU

Ключевые проблемы ведения подростков и молодых женщин с обильным менструальным кровотечением

Е.В. Уварова^{✉1,2}, И.А. Сальникова¹, Е.П. Хашченко¹, А.П. Соколова³

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

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³АО «Байер», Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на высокую распространенность обильных менструальных кровотечений (ОМК) у подростков и молодых женщин, большинство рекомендаций не являются специфическими для этой популяции, что затрудняет диагностику и ведение. Гинекологи должны уметь определять причины ОКМ, которые у подростков чаще носят неструктурный характер, тяжесть кровотечения, чтобы поставить ранний диагноз и назначить соответствующее лечение для улучшения качества жизни и профилактики железодефицита. Терапией 1-й линии являются гормональные препараты, одобренные для лечения ОКМ, способные нормализовать менструальную кровопотерю и параметры обмена железа.

Ключевые слова: обильное менструальное кровотечение, подростки, молодые женщины, менструальная кровопотеря, железодефицит, качество жизни, гормональная терапия

Для цитирования: Уварова Е.В., Сальникова И.А., Хашченко Е.П., Соколова А.П. Ключевые проблемы ведения подростков и молодых женщин с обильным менструальным кровотечением. Гинекология. 2021; 23 (4): 370–376. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201065

IN AID OF THE CLINICIAN

Key issues in the management of adolescents and young women with heavy menstrual bleeding

Elena V. Uvarova^{✉1,2}, Irina A. Salnikova¹, Elena P. Khashchenko¹, Arina P. Sokolova³

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³JSC "Bayer", Moscow, Russia

Abstract

Despite high prevalence of heavy menstrual bleeding (HMB) in adolescents and young women, most recommendations are not specific for this population, which makes the diagnosis and management challenging. Gynecologists should be able to establish underlying causes of HMB, which most common are nonstructural in adolescents, and the severity of bleeding, to provide early diagnosis, using appropriate therapy for improving quality of life and iron deficiency prevention. First line management consists of hormonal therapy approved for HMB treatment, capable to normalize menstrual blood loss and iron metabolism parameters.

Keywords: heavy menstrual bleeding, adolescents, young women, menstrual blood loss, iron deficiency anemia, quality of life, hormonal therapy

For citation: Uvarova EV, Salnikova IA, Khashchenko EP, Sokolova AP. Key issues in the management of adolescents and young women with heavy menstrual bleeding. Gynecology. 2021; 23 (4): 370–376. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201065

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Уварова Елена Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. 2-м гинекологическим отд-нием (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

Сальникова Ирина Александровна – науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: i_salnikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-6997-643X

Хашченко Елена Петровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го гинекологического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: khashchenko_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3195-307X

Соколова Арина Павловна – ст. медицинский советник, АО «Байер»

[✉]Elena V. Uvarova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: elena-uvarova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3105-5640

Irina A. Salnikova – Res. Officer, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: i_salnikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-6997-643X

Elena P. Khashchenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: khashchenko_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3195-307X

Arina P. Sokolova – Senior Medical Advisor, JSC "Bayer"

Введение

Аномальные маточные кровотечения (АМК) оказывают крайне негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное и материальное благополучие женщин и пока остаются достаточно распространенной нерешенной проблемой в гинекологии [1–3].

АМК в пубертатном периоде – кровотечение из матки, чрезмерное по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или наступающее с интервалом менее 24 дней у девочек-подростков в возрасте от момента менархе до 17 лет включительно [4]. По разным данным, частота АМК составляет 25–30% от числа всех обратившихся за медицинской помощью подростков, и в 33–69% случаев это расстройство имеет склонность к хроническому течению и рецидивам [4–7].

Сложность проблемы маточных кровотечений у подростков и молодых женщин усугубляется тем, что они могут быть проявлением разнообразных по своей биологической природе нарушений. До недавнего времени отсутствовали единая терминология и универсальная классификационная система для характеристик АМК. В настоящий момент при рассмотрении причин возникновения АМК в раннем репродуктивном возрасте необходимо следовать классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) PALM-COEIN, разделяющей эти причины на органические (структурные) и неорганические [8, 9]. У подростков органические причины АМК категории PALM (полип, аденомиоз, лейомиома и малигнизация/гиперплазия) встречаются редко; основные причины кровотечений в этой популяции женщин относятся к категории COEIN (коагулопатия, овуляторная дисфункция, нарушение функции эндометрия, ятрогенная и пока не поддающиеся определению нарушения) [4–7].

В категорию АМК входит обильное менструальное кровотечение (ОМК), встречающееся, по разным данным, у 25–50% женщин репродуктивного возраста в те или иные периоды жизни [1–3]. Согласно текущей дефиниции ОКМ определяется как избыточная менструальная кровопотеря (МКП), влияющая на физическое, эмоциональное, социальное и материальное благополучие женщины, может проявляться в качестве единственного симптома либо в сочетании с другими симптомами [3].

Важной проблемой, которой в последнее время уделяется все больше внимания, остается формирование дефицита железа у значительного числа молодых женщин с ОКМ вплоть до развития железодефицитной анемии (ЖДА) примерно в 25% случаев [10]. О ее актуальности свидетельствует провозглашенная недавно Комитетом по менструальным расстройствам (Committee on Menstrual Disorders – MDC) FIGO инициатива, цель которой – повышение информированности пациенток, медицинской общественности и средств массовой информации о наличии прямой взаимосвязи между менструальными кровотечениями и дефицитом железа/развитием ЖДА для скорейшего решения этой злободневной проблемы на мировом уровне [11].

Таким образом, ОКМ – крайне распространенное нарушение в популяции подростков и молодых женщин. Необходимо всячески поощрять гинекологов своевременно выявлять пациенток с симптомами и признаками ОКМ, проводить необходимое обследование для установления их причин и назначать адекватное лечение для улучшения качества жизни и профилактики возможного развития ЖДА, несущей существенные риски для здоровья в настоящем и будущем.

Причины ОКМ

Отсутствие регулярной овуляции вследствие незрелости репродуктивной системы в близкие к менархе сроки (до 3 лет), эндокринная патология (синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников, дисфункция гипоталамуса и щитовидной железы, гиперпролактинемия и др.), хронические стрессовые воздействия, нарушение пищевого поведения (ожирение, анорексия), чрезмерные физические нагрузки могут привести к избыточной пролиферации и несбалансированному отторжению эндометрия в условиях дефицита прогестерона и как следствие – к длительному и/или обильному маточному кровотечению [4, 12, 13]. Нарушения иммунной системы (функции иммуноцитов и их цитокиновых медиаторов) и ее неспособность эффективно регулировать процессы дегенерации эндометрия, а затем его регенерации и репарации во время менструации могут играть ключевую роль в патогенезе кровотечений у женщин с ОКМ категории COEIN [14].

Важно помнить, что более чем у 1/3 подростков с регулярными тяжелыми маточными кровотечениями с менархе выявляются нарушения свертывающей системы крови, включая болезнь Виллебранда (до 36%), дисфункцию тромбоцитов, идиопатическую тромбоцитопению, дефицит факторов коагуляции и др. [5, 7, 15]. В случае сочетания болезни Виллебранда с ановуляторной кровотечением у подростков могут быть особенно тяжелыми.

Клинические проявления и риски ОКМ

В результате длительного существования/частых рецидивов ОКМ и возможного развития анемии могут возникать симптомы, которые сами подростки и их родители не связывают с «гинекологическими» причинами и не сообщают о них. Обусловленное ОКМ низкое содержание железа (даже без анемии!) отражает снижение уровня ферритина, на фоне которого могут появляться постоянное чувство усталости и снижение когнитивной функции, особенно словесного обучения (verbal learning) и памяти в целом [16, 17], что крайне негативно сказывается на успехах в учебе школьников и студентов. Пропуски учебных занятий или работы у молодых женщин, снижение социальной активности, участия в спортивных соревнованиях неблагоприятно сказываются на их самооценке и ощущении общего благополучия.

Одна из причин широкой распространенности дефицита железа (у $\geq 25\%$ женщин с ОКМ), заключается в том, что в начале он может носить латентный (скрытый) характер, когда показатели гемоглобина еще находятся в границах нормы, несмотря на истощение транспортных и органических запасов железа [18]. Помимо бледности кожи и слизистых на недостаток железа в организме могут указывать множество других симптомов и признаков: частая головная боль и головокружение, повышенная тревожность, перепады настроения, депрессия, синдром беспокойных ног в течение сна, ломкость ногтей, сухость, выпадение волос и др. Постоянное чувство усталости, снижение способности переносить даже незначительную физическую нагрузку и выполнять когнитивные задачи – все эти проявления дефицита железа и ЖДА оказывают крайне негативное воздействие на качество жизни [16–18]. К тому же происходит снижение иммунитета и повышается риск возникновения инфекционных заболеваний.

Во время беременности, родов и грудного вскармливания потребность организма в железе резко возрастает, поэтому важно вступать в беременность с достаточными запасами железа. К сожалению, до настоящего времени недостаточно внимания уделяется проблеме возможного наступления

беременности у молодых женщин с недиагностированным, латентным дефицитом железа (ЛДЖ) и тем более с ЖДА в результате неадекватного лечения длительно существующих ОМК [19, 20]. У таких женщин во время беременности могут возникнуть серьезные осложнения: гипертензивные нарушения, гестационный диабет, хориоамнионит, преждевременные роды, они хуже переносят перинатальные кровотечения, и может потребоваться переливание крови. Если беременность наступает у женщины с недостаточными запасами железа, увеличивается риск неблагоприятных исходов для плода, а именно: низкого, не соответствующего гестационному возрасту, веса новорожденного, развития ЖДА у ребенка, задержки его психического и умственного развития в будущем [21].

Таким образом, ОМК часто сопровождается развитием дефицита железа и в тяжелых случаях – ЖДА, что в комплексе приводит к появлению у подростков и молодых женщин различных изнуряющих, снижающих качество жизни симптомов. Это может иметь большое значение для правильного физического и интеллектуального развития подростков, поддержания на должном уровне иммунитета, а в дальнейшем важно для нормального течения и исходов беременности.

Диагностика

Диагноз АМК у подростков и молодых женщин устанавливается на основании жалоб, данных анамнеза и физического обследования [4–7]. Как уже отмечалось, согласно современной дефиниции АМК – это избыточное по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или наступающее с интервалом менее 24 дней кровотечение.

Диагностирование чрезмерной кровопотери у подростков часто бывает затруднительным, потому что они не могут точно описать объем менструального кровотечения. Поэтому следует попросить их подсчитать количество используемых прокладок/тампонов (в норме за одну менструацию менее 21), поинтересоваться наличием сгустков крови и необходимостью частой смены гигиенического средства, что в норме происходит с интервалом 3 ч и более и в ночное время требуется редко [4–7]. Использование пиктограмм, специально разработанных для оценки кровопотери (Pictorial blood loss assessment charts) может быть полезным для оценки эффективности проводимого лечения, особенно у подростков с коагулопатией, но чаще применяется в научных исследованиях [22]. На практике объем МКП > 80 мл можно заподозрить в случае совокупности трех показателей: частой смены санитарных средств защиты, наличия сгустков крови и низкого уровня ферритина. В целом субъективная негативная оценка пациенткой величины МКП, которая нарушает качество жизни, вполне достаточна для проведения более углубленного обследования, в том числе на наличие дефицита железа/ЖДА.

Лабораторное обследование

Обследование подростков и молодых женщин с ОМК должно включать выявление возможной анемии вследствие регулярной чрезмерной потери крови, наличие эндокринных расстройств, приводящих к ановуляции, и проведение диагностики на коагулопатию [4]. Уровень ферритина в сыворотке должен измеряться у всех молодых женщин с ОМК [16, 23]. Оценка уровня гемоглобина, порогом которого, по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, у подростков в возрасте старше 12 лет, как и у молодых женщин, является <120 г/л [10, 24], позволит оценить наличие

анемии. Однако подтвердить железодефицитное состояние может только снижение уровня ферритина в сыворотке крови, определяющего запас железа в организме и являющегося надежным тестом для диагностики ЛДЖ (снижение уровня сывороточного ферритина ниже 30 мкг/л), когда могут еще не наблюдаться существенные изменения показателя гемоглобина в отличие от ЖДА (уровень сывороточного ферритина ниже 15 мкг/л).

Подростки с тяжелым ежемесячным кровотечением характеризуются более высоким риском развития дефицита железа (потеря 0,4–0,5 мг железа с каждым 1 мл крови). Если частота дефицита железа среди подростков с ОМК составляет 9%, то этот показатель увеличивается до 15–20%, когда в качестве параметра обследования включается дефицит железа без анемии [7]. Определение уровня ферритина в динамике имеет особую важность для подтверждения полного разрешения проблемы дефицита железа. Однако следует учитывать тот факт, что нормальный уровень ферритина не исключает наличия ЖДА при разных воспалительных состояниях [10, 25]. Повышенные уровни ферритина и С-реактивного белка являются признаком системного воспалительного ответа организма при различных состояниях и заболеваниях.

Комплексная оценка основных параметров коагулограммы позволит выявить изменение функции свертывающей системы крови как причины АМК. При подозрении на врожденные нарушения системы гемостаза у подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно рекомендуется консультация врачом-гематологом и тестирование на наличие наследственных коагулопатий [3, 4, 7, 26].

Ведение женщин с ОМК

Современные методы терапии маточных кровотечений включают негормональные препараты, а именно антифибринолитики (транексамовая кислота) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также гормональные препараты: прогестагены в виде пероральных и внутриматочных форм (левоноргестрелвыделяющая внутриматочная система – ЛНГ-ВМС Мирена®) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [3]. Хирургические методы лечения АМК (абляция эндометрия и гистерэктомия) неприемлемы у молодых женщин. Выбор метода лечения должен быть тщательно продуман, так как не все варианты терапии имеют подтверждение в исследованиях с участием женщин с ОМК и не все имеют зарегистрированное показание для таких случаев [27].

Медикаментозное лечение ОМК

Цели медикаментозного лечения ОМК:

- улучшение качества жизни;
- снижение боли и кровотечений;
- возможность избежать хирургического лечения;
- сохранение фертильности;
- лечение ЖДА в случае ее выявления.

Медикаментозная терапия является 1-й линией выбора у подростков с АМК при отсутствии органической патологии органов малого таза [4–7]. Для лечения хронического ОМК прием транексамовой кислоты в дозе 15–25 мг/кг 2–3 раза в сутки (максимально не более 3 г/сут [4]) в первые 4 дня менструации уменьшает объем кровопотери на 25–50%. Антифибринолитики не регулируют менструальный цикл, но уменьшают кровотечение за счет ингибирующего влияния на систему фибринолиза в эндометрии. НПВП (например, мефенамовая кислота в дозе 500 мг 3 раза в сутки, напроксен в дозировке 500 мг 2 раза в сутки) за счет подавления

активности циклооксигеназы и изменения соотношения простаглицлина и тромбосана снижают кровопотерю на 20–60% и могут быть особенно эффективными при наличии сопутствующей дисменореи [4, 26].

Рекомендуется прекращать лечение НПВП и/или транексамовой кислотой и делать выбор в пользу иной терапии, если лечение оказалось неэффективным в течение 3 менструальных циклов.

Гормональное лечение

Пациенткам, имеющим противопоказания к эстрогенам, могут быть предложены прогестагены перорально (норэтистерон в дозе 5–10 мг/сут с 16 по 25-й день или дидрогестерон в дозе 20 мг/сут с 11 по 25-й день менструального цикла) в течение 6 мес, что позволяет в 2 раза снизить объем МКП и достигнуть регулирующего эффекта у 76–93% подростков [4]. При назначении прогестагенов необходимо получить индивидуальное согласие в связи с отсутствием исследований у несовершеннолетних.

В Российской Федерации представлены следующие гормональные препараты, одобренные для лечения АМК, неорганического происхождения с доказанным профилем эффективности: ЛНГ-ВМС Мирена® и КОК с динамическим режимом дозирования эстрадиола валерата (Э2В) и диеногеста (ДНГ) Клайра® для лечения «идиопатической меноррагии» и «обильных и/или длительных менструальных кровотоков без органических причин у женщин, желающих применять пероральные контрацептивы», соответственно, хотя другие КОК также могут снижать объем МКП.

Мирена®

В последние годы наметилась тенденция к использованию так называемых «обратимых контрацептивных методов длительного действия» (Long-acting reversible contraception – LARC), включая ЛНГ-ВМС, у подростков [28, 29]. Использование ЛНГ-ВМС у подростков имеет ряд преимуществ: более высокие показатели эффективности, продолжения и удовлетворения избранным методом контрацепции по сравнению с контрацептивными средствами краткосрочного действия [30]. Возможность сочетания надежной контрацепции и лечения ОМК в популяции подростков и молодых женщин при использовании Мирены трудно переоценить.

Во многих исследованиях ЛНГ-ВМС продемонстрировала свои преимущества по сравнению с пероральными прогестинами и КОК в отношении снижения ОМК и улучшения качества жизни [31, 32]. В настоящее время ЛНГ-ВМС рассматривается в качестве наиболее надежного метода лечения ОМК, поскольку после 3 мес приводит к снижению МКП от 86 до 97% спустя год использования [31–33]. Имеются данные о благоприятном профиле безопасности при применении ЛНГ-ВМС у подростков в качестве терапии 1-й линии с учетом того, что они являются нерожавшими женщинами [15, 34–36].

В сравнительном исследовании ЛНГ-ВМС с КОК, содержащим ЛНГ 150 мкг/этинилэстрадиол 30 мкг (режим 21/7), более 12 мес продемонстрировано снижение объема кровопотери на 87,4 и 35,0% соответственно, что в первом случае сопровождалось повышением уровней гемоглобина и ферритина [32]. Уменьшение кровопотери до 50% при проведении медикаментозной терапии ОМК может не нормализовать показатели метаболизма железа (гемоглобин, гематокрит и ферритин). Немаловажно, что ЛНГ-ВМС можно использовать для лечения ОМК и анемии, в том числе у подростков с коагулопатиями [35].

Таким образом, результаты многих исследований показали, что ЛНГ-ВМС может стать надежным терапевтическим

выбором у подростков с ОМК, который демонстрирует значимый уровень комплаентности и снижения МКП.

КОК как наиболее распространенный метод лечения ОМК

После исключения структурных нарушений матки как причины АМК гинекологи широко используют КОК, однако не все препараты этого класса имеют одинаковый профиль эффективности для снижения величины МКП, улучшения гемоглобина и ферритина. Характерное для большинства низкодозированных КОК снижение объема менструального кровотечения на 35–40% [37] не во всех случаях может приводить к повышению уровня гемоглобина/ферритина, поскольку существует порог снижения кровопотери, после которого эти показатели начинают улучшаться. Несмотря на широкое использование КОК для лечения ОМК, пока недостаточно данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), касающихся их профиля эффективности [38], за исключением таковых с применением препарата Клайра®.

Комбинация Э2В/ДНГ является единственным КОК, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA), для лечения ОМК, принимая во внимание доказанное значимое уменьшение ежемесячной МКП по сравнению с плацебо во многих РКИ [39–41]. Результаты РКИ показали значимый профиль эффективности комбинации Э2В/ДНГ в отношении снижения МКП: на 71–79% после 3 мес и на 88% после 6 мес приема препарата суммарно, что коррелировало со значимым улучшением параметров метаболизма железа (гемоглобин, гематокрит и ферритин) и уменьшением таких симптомов дефицита железа, как слабость и утомляемость [39–41].

Такой профиль эффективности препарата в отношении МКП может быть связан с динамическим режимом дозирования гормональных компонентов: постепенным повышением дозы ДНГ в середине цикла и далее, обеспечивающим стабильность стромы эндометрия, особенно к концу цикла. К тому же ДНГ обладает высокой биодоступностью при пероральном применении (более 90%) и выраженным прогестагенным влиянием на эндометрий, в том числе благодаря тому, что в отличие от большинства других прогестинов, активность которых зависит от концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, он в значительной степени находится в более слабом соединении с альбумином [42]. Принимая во внимание важную роль воспалительного компонента в качестве биологической основы менструального кровотечения как в норме, так и при патологических состояниях, нельзя не упомянуть о выраженном противовоспалительном влиянии ДНГ, что может оказывать дополнительное благоприятное воздействие при ОМК [43]. Результаты систематического обзора показали, что ДНГ оказывает значительное противовоспалительное воздействие не только на эктопическую эндометриоидную ткань, но и на эутопический эндометрий в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [44].

Результаты РКИ [39–41] делают возможным применение этого препарата у заинтересованных в контрацепции сексуально активных подростков с хроническими ОМК, в том числе для снижения объема МКП [4, 36]. В этой связи для клинициста могут представлять значительный интерес результаты нового исследования, в котором проведен ретроспективный анализ данных, полученных в 12 клинических исследованиях II и III фазы с применением комбинации Э2В/ДНГ у женщин, стратифицированных по возрасту (25 и старше [n=1309] и старше 25 [n=2132] лет) [45].

Полученные результаты показали отсутствие различий по таким показателям, как профиль контрацептивной надежности, безопасности и паттерну кровотечений между изучаемыми возрастными группами (25 лет и старше vs старше 25 лет).

В связи с рассматриваемой темой важно отметить, что одинаковые благоприятные результаты в отношении профиля кровотечений получены у женщин с обильными и/или продолжительными менструальными кровотечениями в изучаемых возрастных группах участниц. Это противоречит устоявшемуся мнению, что препарат Клайра® больше подходит женщинам в позднем репродуктивном возрасте благодаря наличию в его составе идентичного натуральному эстрогена и метаболически нейтрального прогестина. Как и в случае с использованием Мирены® у подростков и нерожавших молодых женщин с ОМК, результаты этого нового исследования свидетельствуют о том, что клиницистам пора менять стереотипы, касающиеся лечения этой патологии!

Таким образом, на основании приведенных выше данных можно полагать, что комбинация Э2В/ДНГ является важным методом лечения ОМК у женщин без органической патологии, поскольку может регулировать патофизиологические механизмы чрезмерного маточного кровотечения, обеспечивая значительное стойкое снижение МКП и улучшение показателей метаболизма железа.

Немаловажно, что комбинация Э2В/ДНГ доказала свой благоприятный профиль эффективности в отношении ОМК и безопасности в качестве контрацептивного средства не только в РКИ [39–41], но и в ряде наблюдательных исследований в реальной клинической практике [46–48]. Так, в крупномасштабном международном исследовании, посвященном изучению риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме комбинации Э2В/ДНГ по сравнению с другими КОК, показано, что по частоте возникновения венозной тромбоэмболии препарат с Э2В/ДНГ продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности: риски венозной тромбоэмболии оказались на 60% ниже в сравнении с другими КОК, а частота артериальной тромбоэмболии была даже меньше предполагаемой. Такие результаты, по-видимому, объясняются наличием в его составе идентичного натуральному эстрогена [49]. Результаты этой работы учтены в разделе о риске тромбозов и стали основанием для детализации инструкции по медицинскому применению (актуальная инструкция по медицинскому применению препарата Клайра® №ЛП-000010 от 29.11.2019).

Исследования в условиях реальной клинической практики являются не только важным источником информации о профиле эффективности и безопасности избранного метода терапии или конкретного препарата, но и отражают разнообразие пациенток и клинических ситуаций, с которыми врач сталкивается в своей каждодневной работе, и могут помочь более продуктивно построить диалог с женщиной при выборе той или иной терапии. В последнее время признана острая необходимость в улучшении медицинской помощи, которая должна быть в первую очередь ориентирована на потребности пациентки (англ. patient-centered disease management).

Комплексное решение проблемы ОМК у подростков и молодых женщин

Сбалансированное питание не сможет восполнить потери железа у женщин, страдающих ОМК [10]. При наличии ЛДЖ и тем более ЖДА, согласно всем текущим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЖДА у лиц разного возраста у подростков и молодых женщин с ОМК, помимо оптимизации питания показана терапия препара-

тами железа до момента полного восстановления депо этого микроэлемента в организме [23].

В статье М. Munro, касающейся новой инициативы MDC, предусматривается трехступенчатый подход к решению проблемы менструальных расстройств [11]:

- повышение осведомленности не только пациенток, но и представителей семьи, школы, работодателей и медицинских работников («ОМК не является нормой, и его не следует терпеть»);
- расширение использования диагностических методов и тестов, разработанных для обнаружения железодефицитных состояний, а также выяснение причины ОМК на основе классификационной системы FIGO PALM-COEIN;
- внедрение эффективной комплексной медикаментозной терапии ОМК и дефицита железа.

Актуальность проблемы железодефицитных состояний и недостатки существующей нормативной базы Минздрава России в отношении диагностики и лечения ЖДА у подростков и молодых женщин осознают и врачи разных специальностей в РФ. В ходе проведенного в июне 2020 г. экспертного совета «Актуальные вопросы железодефицита в Российской Федерации» обсуждались важнейшие аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения данного состояния, а также предложены перспективные направления для исправления существующей в стране ситуации [50]. Решение проблемы состоит в первую очередь в эффективном лечении заболеваний, приводящих к развитию железодефицитных состояний, как действенной меры их профилактики.

Заключение

Несмотря на высокую распространенность АМК у подростков, большинство рекомендаций не являются специфическими для этой популяции, что делает диагностику и лечение своеобразным вызовом для врачей, которым приходится опираться на регламентирующие документы, разработанные для взрослых женщин [51, 52]. Отсутствие стандартизированного подхода к ведению подростков и молодых женщин с ОМК связано с отсутствием доказательств, на которые можно было бы опереться при принятии клинического решения, что, в свою очередь, может привести к вариативности и недостаточной эффективности лечения. Необходимо проведение дополнительных исследований для оценки профиля эффективности и безопасности лечения ОМК у подростков с целью разработки специфических для них рекомендаций.

Клиницистам пора ломать стереотипы, касающиеся назначения комбинации Э2В/ДНГ или ЛНГ-ВМС. Клайра® и Мирена® – зарегистрированные препараты для лечения ОМК, не связанных со структурными нарушениями матки, значимо снижают МКП и способствуют восстановлению гемоглобина и ферритина (что доказано в РКИ и подтверждено в исследованиях реальной клинической практики) и могут быть полезными у заинтересованных в контрацепции молодых женщин.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

Conflict of interests. This article was prepared with the support of "Bayer".

MA-M_QLA-RU-0036-1

Литература/References

1. Fraser IS, Mansour D, Breyman C, et al. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;128(3):196-200. DOI:10.1016/j.ijgo.2014.09.027

2. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, et al. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):569e1-e7. DOI:10.1016/j.ajog.2019.02.048
3. NICE. NG88: Heavy menstrual bleeding: assessment and management National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>. Accessed: 06.08.2021.
4. Клинические рекомендации. Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде. *Клинические рекомендации.* 2021 [Klinicheskie rekomendatsii. Anomal'nye matochnye krvotecheniia v pubertatnom periode. *Klinicheskie rekomendatsii.* 2021 (in Russian)].
5. Naamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy menstrual bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30:335-40. DOI:10.1016/j.jpag.2017.01.002
6. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2018;1:64-91 [Uvarova EV. Anomal'nye matochnye krvotecheniia pubertatnogo perioda. *Reproduktivnoe zdorov'e detei i podrostkov.* 2018;1:64-91 (in Russian)].
7. Committee on Adolescent Health Care. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: ACOG Committee Opinion, Number 785. *Obstet Gynecol.* 2019;134(3):e71-e83. DOI:10.1097/AOG.0000000000003411
8. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113:3-13. DOI:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
9. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143:393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666
10. Виноградова М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста: диагностика и коррекция железодефицита. *Акушерство и гинекология.* 2019;6:140-5 [Vinogradova MA. Anemiia u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta: diagnostika i korrektsiia zhelezodefitsita. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;6:140-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.6.140-145
11. Munro MG. Abnormal uterine bleeding: a well-travelled path to iron deficiency and anemia. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150:275-7. DOI:10.1002/ijgo.13180
12. ACOG Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):176-85. DOI:10.1097/01.AOG.0000431815.52679.bb
13. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3572-83. DOI:10.1210/jc.2013-1770
14. Berbic M, Ng CH, Fraser IS. Inflammation and endometrial bleeding. *Climacteric.* 2014;17(Suppl. 2):47-53. DOI:10.3109/13697137.2014.963964
15. Zia A, Jain S, Kouides P, et al. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding in a multicenter prospective US cohort. *Haematologica.* 2020;105(7):1969-76. DOI:10.3324/haematol.2019.225656
16. Johnson S, Lang A, Sturm M, O'Brien SH. Iron deficiency without anemia: a common yet under-recognized diagnosis in young women with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(6):628-31. DOI:10.1016/j.jpag.2016.05.009
17. Schoep ME, Adang EMM, Maas JWM, et al. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women. *BMJ Open.* 2019;9(6):e02618. DOI:10.1136/bmjopen-2018-026186
18. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-9. DOI:10.1182/blood-2018-05-815944
19. Smith C, Teng F, Branch E, et al. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;134:1234-44. DOI:10.1097/AOG.0000000000003557
20. Beckert RH, Baer RJ, Anderson JG, et al. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study. *J Perinatol.* 2019;39:911-9. DOI:10.1038/s41372-019-0375-0
21. Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, et al. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(12):1294-304. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2019.2309
22. El-Nashar SA, Shazly SA. Pictorial blood loss assessment chart for quantification of menstrual blood loss: a systematic review. *Gynecol Surg.* 2015;12:157-63.
23. Powers JM, Buchanan GR. Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28:729-45. DOI:10.1016/j.hoc.2014.04
24. McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12:444-54. DOI:10.1017/S1368980008002401
25. Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Paul IM. Identifying factors predicting iron deficiency in United States adolescent females using the ferritin and the body iron models. *Clin Nutr ESPEN.* 2015;10:e118-2. DOI:10.1016/j.clnesp.2015.03.001
26. The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia. Clinical Practice Guideline on Adolescent gynaecology. Heavy menstrual bleeding Last Updated August 2020. Available at: https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Adolescent_Gynaecology_Menorrhagia/ Accessed: 06.08.2021
27. Андреева Е.Н. Обильные менструальные кровотечения: современный подход к проблеме и пути ее решения. *Проблемы репродукции.* 2015;6:39-47 [Andreeva EN. Obil'nye menstrual'nye krvotecheniia: sovremennyyi podkhod k probleme i puti ee resheniia. *Problemy reproduktcii.* 2015;6:39-47 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201521639-47
28. Romero L, Pazol K, Warner L, et al. Vital Signs: Trends in Use of Long-Acting Reversible Contraception Among Teens Aged 15–19 Years Seeking Contraceptive Services – United States, 2005–2013. *MMWR.* 2015;64(13):363-9. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6413a6.htm>. Accessed: 06.08.2021
29. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(4):364.e1-364.e12. DOI:10.1016/j.ajog.2016.12.024
30. Counseling adolescents about contraception. Committee Opinion No. 710. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2017;130:e74-80. DOI:10.1097/AOG.0000000000002234
31. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD002126. DOI:10.1002/14651858.CD002126.pub3
32. Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: A randomized clinical trial. *Contraception.* 2011;83:48-54. DOI:10.1016/j.contraception.2010.06.011
33. Levy-Zauberman Y, Pourcelot AG, Capmas P, Fernandez H. Update on the management of abnormal uterine bleeding. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46:613-2.
34. Kowalczyk Mullins TL, Miller RJ, Mullins ES. Evaluation and management of adolescents with abnormal uterine bleeding. *Pediatr Ann.* 2015;44:e218-22. DOI:10.3928/00904481-20150910-09
35. Adeyemi-Fowode OA, Santos XM, Dietrich JE, Srivaths L. Levonorgestrel-releasing intrauterine device use in female adolescents with heavy menstrual bleeding and bleeding disorders: single institution review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;30:479-83. DOI:10.1016/j.jpag.2016.04.001
36. Moon LM, Perez-Milicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29:328-36. DOI:10.1097/GCO.0000000000000394
37. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, et al. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD000154. DOI:10.1002/14651858.CD000154.pub3
38. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:CD000154. DOI:10.1002/14651858.CD000154
39. Fraser IS, Jensen JT. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol

