

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 | TOM VOL. 23 | № No. 5

«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, Мария Манзюк

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,
Mariia Manziuk

Design and layout: Sergey Sirotnin

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ренессанс барьерной контрацепции (по результатам международного клинического исследования)
В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, Е.Г. Назаренко, Е.А. Городнова 380

Сопутствующие эстрогензависимые заболевания и состояние овариального резерва у включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения пациенток с тяжелым перитонеальным эндометриозом
И.Ю. Ершова, К.В. Краснопольская, М.Р. Оразов, Е.В. Лагутина 386

Оценка эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом на основании результатов многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND)
М.И. Ярмолинская, В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, И.Н. Коротких, О.Р. Зиганшин, Н.А. Еремина, В.В. Хобец 392

Комплексная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин с избыточной массой тела и ожирением с применением миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1
А.В. Соловьева, И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Ахметгалиев, Е.А. Винокурова, Е.Ю. Алейникова, О.А. Кузнецова 402

Оценка полиморфизма генов матричной металлопротеиназы у больных с эндометриодными кистами яичников
С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, М.А. Вовкочина, С.В. Морданов, А.Д. Александрина 407

Особенности гемодинамики матки у пациенток с полиморфизмом гена MMP2
Т.Е. Филипенкова, Л.Н. Щербак, А.В. Балацкий, Л.М. Самоходская, О.Б. Панина 413

Факторы риска и особенности течения COVID-19 у беременных: сравнительный анализ эпидемических вспышек 2020 и 2021 г.
Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, К.А. Колмакова, Е.А. Шаметова 421

ОБЗОРЫ

Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности
Р.И. Габидуллина, А.В. Ганеева, Т.Н. Шигабутдинова 428

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Эффективность лечения внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Клинический случай
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Л.М. Михалева, Е.С. Силантьева, М.Б. Хамошина, С.Я. Исмаилзаде 435

Лечение бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения и преимплантационного генетического тестирования у женщины с кариотипом 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12). Клинический случай
Ж.И. Глинкина, Е.В. Кулакова, Е.Г. Лебедева, В.С. Кузьмичева, Н.П. Макарова 441

Экстрагенитальный эндометриоз. Клинический случай
О.В. Чечулина, О.В. Данилова 445

Специфика ведения беременности у пациенток с миомой матки. Клинический случай
Ю.Э. Доброхотова, С.Ж. Дanelян, Е.И. Боровкова, Е.А. Нагайцева, Д.Х. Сарахова, Д.С. Селимшаева, К.А. Боровская 448

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, Р.Е. Орехов, И.А. Муллина 454

НОВОСТИ

Оптимизация терапии в менопаузе у особых групп пациенток 459

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

The renaissance of barrier contraception (based on the data from an international clinical trial)
Vera N. Prilepenskaya, Elena A. Mezhevitinova, Elena G. Nazarenko, Elena A. Gorodnova 380

The concomitant estrogen-dependent diseases and the ovarian reserve condition for patients with severe peritoneal endometriosis, included in the vitro fertilization programmes
Irina Yu. Ershova, Kseniia V. Krasnopolskaia, Mekan R. Orazov, Elena V. Lagutina 386

Evaluation of bovyhaluronidase azoxymer efficacy in combined treatment of patients with endometriosis based on the results of multicenter prospective non-interventional study (ISLAND)
Maria I. Yarmolinskaya, Viktor E. Radzinsky, Mekan R. Orazov, Irina N. Korotkikh, Oleg R. Ziganshin, Natalia A. Eremina, Vladislav V. Khobets 392

Comprehensive therapy with myoinositol and D-chiroinositol in a 5:1 ratio for abnormal uterine bleeding in overweight and obese women
Alina V. Solovyeva, Ildar F. Fatkullin, Artur R. Akhmetgaliev, Elena A. Vinokurova, Ekaterina Yu. Aleynikova, Olga A. Kuznetsova 402

Estimation of the polymorphism of matrix metal proteinase genes in patients with endometrioid ovarian cysts
Svetlana O. Dubrovina, Iuliia D. Berlim, Marina A. Vovkochina, Sergei V. Mordanov, Anna D. Aleksandrina 407

Uterine perfusion in patients with MMP2 gene polymorphisms
Tatiana E. Filipenkova, Liia N. Shcherbakova, Aleksandr V. Balatskiy, Larisa M. Samokhodskaya, Olga B. Panina 413

Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: a comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021
Tatiana E. Belokrinitskaya, Nataly I. Frolova, Kristina A. Kolmakova, Evgeniya A. Shametova 421

REVIEWS

Predictors of preeclampsia. Screening and prophylaxis in the I trimester of pregnancy
Rushania I. Gabidullina, Albina V. Ganeeva, Tatiana N. Shigabutdinova 428

CASE REPORTS

Effectiveness of treatment of the Asherman's syndrome in women of reproductive age. Case report
Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinsky, Ljudmila M. Mihaleva, Elena S. Silantieva, Marina B. Khamoshina, Sevindj Ya. Ismailzade 435

In vitro fertilization and preimplantation genetic testing methods in infertility treatment of a woman with karyotype 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12). Case report
Zhanna I. Glinkina, Elena V. Kulakova, Elena G. Lebedeva, Varvara S. Kuzmicheva, Nataliya P. Makarova 441

Endometriosis. Case report
Olga V. Chechulina, Olga V. Danilova 445

Pregnancy management in patients with uterine fibroids. Case report
Iuliia E. Dobrokhotova, Sonia Zh. Danelian, Ekaterina I. Borovkova, Elena A. Nagaitseva, Dzhamilia Kh. Sarakhova, Dinara S. Selimshaeva, Kseniia A. Borovskaia 448

IN AID OF THE CLINICIAN

Prevention of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age
Mekan R. Orazov, Ljudmila M. Mihaleva, Roman E. Orekhov, Irina A. Mullina 454

NEWS

Optimization of therapy in menopause in specific patient groups 459

Ренессанс барьерной контрацепции (по результатам международного клинического исследования)

В.Н. Прилепская[✉], Е.А. Межевитинова, Е.Г. Назаренко, Е.А. Городнова

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

Аннотация

Обоснование. В последнее время отмечается повышение интереса к использованию барьерных методов контрацепции, так как для многих женщин их применение является предпочтительным в связи с изменением эпидемиологической обстановки, вызванным COVID-19, наличием противопоказаний к другим методам контрацепции, а также при нерегулярной половой жизни и случайной половой связи. Кроме того, данные методы контрацепции предпочтительны для кормящих матерей и женщин в пре- и постменопаузе. Исследований, посвященных оценке эффективности спермицидных средств у женщин позднего репродуктивного возраста в мире ранее не проводилось, хотя для данной группы пациенток использование таких средств представляет особый интерес, так как они не оказывают системного влияния на организм и способны при правильном применении предотвратить нежелательную беременность. В статье приведены данные международного франко-российского исследования, посвященного изучению эффективности спермицидов на основе бензалкония хлорида у женщин позднего репродуктивного возраста (старше 40 лет). Исследование проводилось на базе 7 частных кабинетов акушеров-гинекологов во Франции и 6 акушерско-гинекологических клиник в России.

Цель. Оценка контрацептивной эффективности, безопасности и приемлемости крема, содержащего бензалкония хлорид, у женщин старше 40 лет.

Материалы и методы. В исследование включались небеременные женщины в возрасте 40 лет и старше, у которых был хотя бы 1 менструальный цикл в течение последних 3 мес, желающие использовать в качестве контрацепции спермициды в течение не менее 6 мес. После обязательного 6-месячного периода исследования пациентки по желанию могли продолжить применение спермицида и участие в исследовании в течение еще 6 мес. Всем женщинам был назначен Фарматекс (дозировка 1,2%) – вагинальный крем, активным компонентом которого является бензалкония хлорид (1,2 г на 100 г крема) по 1 стандартной дозе перед каждым половым актом. Основной конечной точкой исследования был индекс Перля. Также оценивались приемлемость метода после каждого использования крема, увлажняющий эффект, общая удовлетворенность женщины и исследователя данным методом контрацепции. О безопасности судили на основании мониторинга нежелательных явлений. **Результаты.** Анализ результатов оценки эффективности показал, что за период наблюдения беременность не наступила ни у одной из женщин. Индекс Перля в течение 12 мес был равен 0. В течение обязательного 6-месячного периода использование крема Фарматекс признано пациентками приемлемым (в некоторой степени приемлемым, приемлемым, полностью приемлемым) при 98% половых актов, в течение 12-месячного периода – при 98,6% половых актов. Увлажняющий эффект крема отметили 96,1% женщин. Через 6 мес 99,3% пациенток оценили общую удовлетворенность как довольно хорошую, хорошую или очень хорошую, а через 12 мес применения такие оценки дали 100% пациенток. Нежелательные явления отмечали лишь в 0,5% случаев. В большинстве своем эти явления были расценены как не связанные с исследуемым препаратом.

Заключение. Применение спермицидного крема на основе бензалкония хлорида можно считать эффективным и приемлемым методом контрацепции для женщин в возрасте старше 40 лет. Он хорошо переносится, оказывает увлажняющий эффект на слизистую влагалища, отвечает потребностям и образу жизни женщин. Контрацептив с бензалкония хлоридом обладает благоприятным профилем безопасности: не оказывает негативного влияния на нормальную флору влагалища, может использоваться в период грудного вскармливания, так как не проникает в сосудистое русло и не характеризуется системным воздействием на организм.

Ключевые слова: барьерные методы контрацепции, спермициды, бензалкония хлорид, поздний репродуктивный возраст

Для цитирования: Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назаренко Е.Г., Городнова Е.А. Ренессанс барьерной контрацепции (по результатам международного клинического исследования). Гинекология. 2021; 23 (5): 380–385. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201151

ORIGINAL ARTICLE

The renaissance of barrier contraception (based on the data from an international clinical trial)

Vera N. Prilepskaya[✉], Elena A. Mezhevitinova, Elena G. Nazarenko, Elena A. Gorodnova

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

Abstract

Background. In recent years, interest in the use of barrier methods of contraception has increased, since many women prefer them in connection with the change in the epidemiological situation associated with COVID-19, with contraindications to other methods of contraception, as well as with irregular sex life and casual sexual intercourse. In addition, these methods of contraception are preferred for breastfeeding mothers and pre- and postmenopausal women. Studies of the efficacy of spermicidal agents in late reproductive age women have not previously been carried out, although their use in this population is of particular interest, since these agents do not have a systemic effect and, if used correctly, can prevent unwanted pregnancies. The article presents data from an international French-Russian study of the efficacy of spermicides containing benzalkonium chloride in late reproductive age women (over 40 years). The study was carried out on the basis of 7 private offices of obstetricians and gynecologists in France and 6 obstetric and gynecological clinics in Russia.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. научно-поликлиническим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vprilepskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

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

[✉]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

Aim. Assessment of the contraceptive efficacy, safety and acceptability of a cream containing benzalkonium chloride in women over 40 years of age.

Materials and methods. The study included non-pregnant women aged 40 and over who had at least 1 menstrual period in the past 3 months and who would like to use spermicides as contraception for at least 6 months. After a 6-month period of mandatory use of spermicide, patients could, if desired, continue to use it for the next 6 months. All women were given Pharmatex (1.2%), a vaginal cream containing benzalkonium chloride (1.2 g per 100 g of cream) as the active ingredient, 1 standard dose before each intercourse. The primary endpoint was the Pearl Index. The acceptability of the method after each use of the cream, the moisturizing effect, and the woman's and researcher's overall satisfaction with this method of contraception were also assessed. Safety was assessed using adverse event monitoring.

Results. An analysis of efficacy of the study drug showed that during study, pregnancy did not occur in any of the women. Pearl Index for 12 months was 0. Over the mandatory 6-month period, the use of Pharmatex cream was assessed by patients as acceptable (to some extent acceptable, acceptable, completely acceptable) in 98% of sexual intercourse, and over the 12-month period – in 98.6% of intercourse. The moisturizing effect of the cream was noted by 96.1% of women. In 6 months of the use of Pharmatex cream, overall satisfaction was rated as quite good, good, or very good by 99.3% of patients and in 12 months – by 100% of patients. Adverse events were noted only in 0.5% of cases. Most of these events were assessed as unrelated to the study drug.

Conclusion. The use of a benzalkonium chloride spermicidal cream can be considered an effective and acceptable method of contraception for women over the age of 40. It is well tolerated, has a moisturizing effect on the vaginal mucosa, and meets the needs and lifestyle of women. The contraceptive with benzalkonium chloride has a favorable safety profile: it does not adversely affect the normal flora of the vagina, can be used during breastfeeding, since it does not penetrate into the vascular bed and doesn't have systemic effects.

Keywords: barrier methods of contraception, spermicides, benzalkonium chloride, late reproductive age

For citation: Prilep'skaya VN, Mezhev'tinova EA, Nazarenko EG, Gorodnova EA. The renaissance of barrier contraception (based on the data from an international clinical trial). *Gynecology*. 2021; 23 (5): 380–385. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201151

Барьерные методы предохранения от нежелательной беременности относятся к древнейшим методам контрацепции. Первые упоминания о них датируются 3000 г. до н.э. В 1-й половине XX в. преимущественно использовались именно барьерные методы, но впоследствии их применение сократилось [1]. Это связано с появлением в 1960-х годах внутриматочной и гормональной контрацепции [2]. В последнее время популярность барьерных методов повышается в связи с ростом частоты заболеваний, передающихся половым путем, и их последствий: патологии шейки матки, бесплодия, невынашивания беременности, хронических тазовых болей, онкологических заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (предрак и рак шейки матки) [3]. Так, согласно оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. среди населения мира в возрасте 15–49 лет на наиболее часто встречаемые 4 инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), приходилось суммарно 376,4 млн случаев, из них 156 млн – на трихомоноз, 127,2 млн – на хламидийную инфекцию, 86,9 млн – на гонококковую инфекцию и 6,3 млн – на сифилис [4]. Использование барьерных методов контрацепции позволяет значительно снизить риск возможного возникновения и распространения ИППП и их последствий [5].

Для многих женщин применение барьерных методов контрацепции является предпочтительным в связи с повышенным риском возникновения ИППП, наличием противопоказаний к другим методам контрацепции, при нерегулярной половой жизни, случайной половой связи. К числу женщин, для которых такие методы предпочтительны, также относятся кормящие матери и женщины в пре- и постменопаузе [6].

Следует особо отметить, что возникшая в декабре 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свои коррективы в репродуктивные планы и поведение людей. Она привела не только к снижению возможности тщательного консультирования по вопросам планирования семьи, ограничению личного общения, но и к повышению сексуальной активности пар, проживающих вместе. Это,

безусловно, изменило требования к применению методов эффективной контрацепции [7]. В частности, в условиях пандемии COVID-19 использование комбинированной гормональной контрацепции вызывает ряд опасений. Во-первых, возможно усугубление нарушений системы гемостаза при ее применении на фоне уже имеющих изменения у пациенток с SARS-CoV-19; во-вторых, необходимо учитывать возможное повышение риска возникновения тромбозов и тромбоэмболических осложнений при тяжелом течении заболевания и длительной иммобилизации [8]. В связи с этим еще больше возрастает интерес к проверенным барьерным методам контрацепции ввиду отсутствия системного воздействия на организм женщины и благоприятного профиля безопасности. Это подтверждается, в частности, результатами опроса провизоров, констатирующих значительное повышение спроса на безрецептурные средства барьерной контрацепции в аптечной сети [9].

Как известно, к барьерным методам контрацепции относятся мужские и женские презервативы, диафрагмы, цервикальные колпачки и спермициды [10]. Доказано, что использование барьерных методов контрацепции не оказывает системного влияния на организм женщины, не противопоказано при экстрагенитальной патологии и безопасно в период пандемии COVID-19 [11].

Наиболее распространенным современным методом барьерной контрацепции является мужской презерватив как метод, снижающий риск ИППП и ВИЧ [12, 13]. По данным ВОЗ, эффективность презервативов при правильном применении составляет 98% [14]. Однако доля супружеских пар, продолжающих использовать данный метод к концу 1-го года применения, составляет всего 53% [15]. Кроме того, существенными препятствиями к применению презерватива являются необходимость строгого соблюдения инструкции и осторожность супружеской пары, вследствие чего для части мужчин этот метод является неприемлемым [16].

Что касается спермицидов, в настоящее время изучение их эффективности, безопасности и приемлемости вызывает особый интерес [17, 18].

Назаренко Елена Григорьевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: elennazar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8917-7763

Городнова Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. Центром научных и клинических исследований Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_gorodnova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9524-4416

Elena G. Nazarenko – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: elennazar@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8917-7763

Elena A. Gorodnova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_gorodnova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9524-4416

Таблица 1. Сравнение некоторых медицинских критериев приемлемости для использования методов контрацепции ВОЗ: комбинированные оральные контрацептивы и спермициды
Table 1. Comparison of some WHO medical eligibility criteria for contraceptive use: combined oral contraceptives and spermicides

Состояние	Категории приемлемости метода контрацепции	
	комбинированные оральные контрацептивы	спермициды
Курение в возрасте старше 35 лет (<15 сигарет в день/>15 сигарет в день)	3/4	1
Множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (старший возраст, курение, диабет, гипертензия и установленная дислипидемия)	3/4	1
Повышенное артериальное давление: систолическое 140–159 мм рт. ст. или диастолическое 90–99 мм рт. ст.	3	1
Повышенное артериальное давление: систолическое ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 100 мм рт. ст.	4	1
Мигрень у женщин старше 35 лет	3	1
Заболевания желчного пузыря	3	1

Примечание. Категория 1 – состояние, при котором нет ограничений для использования данного метода контрацепции; категория 2 – состояние, при котором преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическими или доказанными рисками; категория 3 – состояние, при котором теоретические или доказанные риски, как правило, преобладают над преимуществами использования метода; категория 4 – состояние, при котором применение метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья [24].

Спермициды представляют собой химические вещества, инактивирующие сперму во влагалище и препятствующие ее проникновению в полость матки [19]. В состав спермицидных лекарственных препаратов входит активное вещество, инактивирующее сперматозоиды, и вспомогательные вещества, которые могут способствовать распределению во влагалище [20]. В качестве активного компонента используют бензалкония хлорид, ноноксинол, оксихинолин, октоксидол, менфегол и др. [14].

Механизм действия спермицидов на основе бензалкония хлорида основывается на разрушении мембраны сперматозоидов, что приводит к невозможности оплодотворения яйцеклетки поврежденным сперматозоидом. Препарат равномерно распределяется по поверхности слизистой оболочки влагалища, изменяет вязкость цервикальной слизи, что приводит к полной инактивации сперматозоидов [21–23]. Спермициды в отличие от гормональных контрацептивов имеют гораздо меньше ограничений для применения (табл. 1).

Кроме того, спермициды на основе бензалкония хлорида не оказывают системного действия на организм, ими можно пользоваться женщинам любого возраста, в период лактации, после аборт и родов. Они обладают выраженным спермицидным и антисептическим действием, не изменяют нормальную микрофлору влагалища [25, 26]. Бензалкония хлорид не всасывается через слизистую влагалища, не про-

Таблица 2. Клинические исследования спермицидов с бензалкония хлоридом
Table 2. Clinical studies of spermicides containing benzalkonium chloride

Авторы исследования, год	Число женщин	Число циклов	Случаи беременности	ИП (обычное применение)
Anger, 1988	36	403	1	2,98
Bonhomme, 1974	53	521	1	2,30
Bonhomme, 1976	455	1547	6	4,65
Cohen, 1983	112	1210	1	0,99
Crimail, 1978	81	1228	1	0,98
Duthion и соавт., 1978	108	648	5	9,26
Jeker и соавт., 1986	71	641	8	14,98
Jeker, Mall-Haefell и соавт., 1986	44	442	1	2,71
Leroy и соавт., 1979	508	1470	2	1,63
Levrier, 1980	350	7140	4	0,67
Levrier, 1989	202	4470	3	0,80
Mendez и соавт., 1986	653	9517	23	2,9
Serfaty, 1982	105	672	2	3,57
Serfaty и соавт., 1984	219	2009	6	3,58
Zufferey и соавт., 1990	40	300	1	4,0
Всего	3037	32 218	65	2,42

никает в кровь и грудное молоко и не оказывает влияния на течение беременности*.

Общепринятое мнение о низкой контрацептивной эффективности спермицидов сформировалось на основе обзора литературы, опубликованного J. Trussell в 2011 г. [27]. Согласно обзору индекс Перля (ИП) спермицидов составил всего 18, что позволило сделать выводы о низкой эффективности метода. В обзор вошло одно проведенное в США клиническое исследование спермицидов, содержащих ноноксинол-9 [28]. В 2018 г. ВОЗ установила значение ИП при обычном использовании спермицидов, равное 21, а при правильном и регулярном использовании – 16 [2].

Вместе с тем в обзоре данных использования спермицидов на основе бензалкония хлорида, в который вошли результаты 15 проведенных в Европе клинических исследований с участием 3037 женщин, было отмечено, что ИП при идеально правильном применении составил 1,2, а при обычном применении – 2,4 [29]. Список исследований и ИП представлены в табл. 2.

Бензалкония хлорид продемонстрировал лучшую переносимость и удовлетворенность пациенток по сравнению с ноноксинолом-9 [30].

К сожалению, исследований, посвященных оценке эффективности спермицидных средств у женщин позднего репродуктивного возраста, в мире ранее не проводилось. Извест-

*Инструкция по применению лекарственного препарата Фарматекс. Регистрационный номер П N011489/02 от 26.05.09. Дата перерегистрации: 12.02.2018.

но, что у таких женщин наблюдается возрастное снижение фертильности, овариального резерва, числа овуляций, интенсивности половой жизни. Происходит постепенное угасание функции яичников; сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, диабет, ожирение, онкологические патологии, с возрастом встречаются чаще, меняя соотношение пользы и риска для некоторых методов контрацепции. Женщины в этом возрасте не практикуют ежедневное и длительное использование контрацептивов. Поэтому такие барьерные методы, как спермициды, могут быть приемлемыми в позднем репродуктивном возрасте*.

В то же время, по данным Росстата, в 2016 г. только у женщин 45–49 лет было выполнено 9408 аборт (2 аборта на 1 тыс. женщин этого возраста), что свидетельствует о необходимости контрацепции в этой возрастной категории. Очевидно, что для пациенток старше 40 лет представляет особый интерес использование барьерных методов контрацепции, не оказывающих системного влияния на организм и способных при правильном применении предотвратить нежелательную беременность [21, 31].

В связи с этим в 2017–2019 гг. было инициировано международное открытое многоцентровое проспективное не-сравнительное исследование IV фазы с участием 150 женщин в возрасте 40 лет и старше. Целью исследования была оценка контрацептивной эффективности, безопасности и приемлемости крема, содержащего бензалкония хлорид.

Исследование проводилось на базе 7 частных кабинетов акушеров-гинекологов во Франции и 6 акушерско-гинекологических клиник в России. Международный координатор и координатор во Франции – профессор Д. Серфати, президент Франкоязычного общества по контрацепции, первый, а ныне почетный президент Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью. Координатор исследования с российской стороны – профессор В.Н. Прилепская, президент Российского общества по контрацепции, член президиума Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью, заместитель директора по научной работе и заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова».

В исследование включались женщины в возрасте 40 лет и старше, у которых был хотя бы 1 менструальный цикл в течение последних 3 мес, желающие использовать в качестве контрацепции спермициды в течение не менее 6 мес, с отрицательными результатами теста на беременность и нормальными показателями цитологического мазка из шейки матки.

Критерии исключения: половой контакт без применения средств контрацепции в течение 7 дней до первого визита, аллергия или гиперчувствительность к одному из компонентов крема Фарматекс, медицинские противопоказания к беременности, вульвовагиниты в течение последних 6 мес, лечение от ИППП в течение последних 3 мес, ВИЧ-инфекция или высокий риск ее развития, более 2 абортов в анамнезе; кормящие женщины.

После обязательного 6-месячного периода исследования пациентки по желанию могли продолжить применение спермицида и участие в исследовании в течение еще 6 мес.

В период с 26.12.2017 по 17.10.2019 в исследовательских центрах была обследована 151 женщина: 44 – во Франции и 107 – в России. Средний возраст участниц составил 45,9 года: 51 (33,8%) – от 40 до 44 лет (средний возраст – 41,9 года) и 100 (66,2%) – 45 лет и старше (средний возраст – 48 лет).

Клинически значимых гинекологических заболеваний в период обследования не выявлено. Все женщины были

Таблица 3. ИП при обычном (типичном) использовании метода длительностью до 12 мес

Table 3. Pearl index in the routine (typical) use of the method lasting up to 12 months

Показатель	Все включенные в исследование женщины (Full Analysis Set, FAS)		
	40–44 года (n=51)	≥45 лет (n=100)	всего (n=151)
Число нежелательных беременностей	0	0	0
Суммарное использование метода, женщин-месяцев	436,53	813,17	1249,71
ИП (верхний предел 95% доверительного интервала)	0 (8,24)	0 (4,42)	0 (2,88)

практически здоровы и проинформированы о рисках и преимуществах существующих методов контрацепции, включая спермициды.

Следует отметить, что самым популярным методом контрацепции до включения в исследование был барьерный (67,3%).

Число половых контактов на протяжении всего исследования оставалось постоянным и в среднем составило от 3 до 5 в месяц.

Всем женщинам был назначен Фарматекс – вагинальный крем, активным компонентом которого является бензалкония хлорид (1,2 г на 100 г крема) по 1 стандартной дозе перед каждым половым актом.

Основной конечной точкой исследования был ИП при типичном использовании метода. ИП определялся как число незапланированных беременностей на 100 женщин-месяцев использования метода контрацепции. Оценка контрацептивной эффективности определялась по анализу мочи и количественному тесту на беременность (анализ крови на хорионический гонадотропин человека).

Также оценивались приемлемость метода после каждого использования крема, увлажняющий эффект, общая удовлетворенность женщины и исследователя методом контрацепции (независимо друг от друга). О безопасности метода судили на основании мониторинга нежелательных явлений.

Анализ результатов оценки эффективности показал, что беременность не наступила ни у одной из женщин. ИП при стандартном использовании препарата в течение 12 мес в обеих возрастных группах был равен 0 (табл. 3).

При этом 95,7% женщин сообщили, что использовали крем при каждом половом контакте.

Воспринимаемая простота использования крема Фарматекс была очень хорошей. В течение обязательного 6-месячного периода использование крема Фарматекс признано пациентками приемлемым (в некоторой степени приемлемым, приемлемым или полностью приемлемым) при 98% половых актов, в течение 12-месячного периода – при 98,6% половых актов [32].

Помимо этого увлажняющий эффект крема отметили 96,1% женщин, что особенно важно в этой возрастной группе ввиду часто возникающего ощущения сухости во влагалище и необходимости использования дополнительной смазки.

Через 6 мес 99,3% пациенток оценили общую удовлетворенность как довольно хорошую, хорошую или очень хорошую, а через 12 мес применения такие оценки дали 100% пациенток.

Общая удовлетворенность исследователей была оценена как довольно хорошая, хорошая или очень хорошая в 99,4% случаев через 6 мес и в 100% случаев через 12 мес.

О 96 случаях нежелательных явлений сообщили 46 женщин в 0,5% эпизодах зарегистрированных половых актов. В большинстве своем эти явления были расценены как не связанные с исследуемым препаратом. Только 10 (6,8%) из 146 женщин сообщили о 23 случаях побочных реакций: 8 пожаловались на вульвовагинальный зуд (15 случаев), 3 – на дискомфорт во влагалище (3 случая), 2 – на ощущение жжения в области наружных половых органов, 1 – на усиление выделений из влагалища, 1 – на выделения с запахом, и у 1 отмечалась вульвовагинальная эритема. Ни одна из реакций не была расценена как серьезная. Во всех случаях пациентки продолжили использование крема с бензалкония хлоридом.

Учитывая полученные данные, бензалкония хлорид можно считать эффективным средством контрацепции у женщин в возрасте 40 лет и старше (согласно классификации ВОЗ метод контрацепции с ИП от 1 до 9 считается эффективным).

В ходе исследования не было ни одной нежелательной беременности, а результаты показали, что крем Фарматекс эффективен, хорошо переносится и оказывает увлажняющий эффект на слизистую влагалища. Таким образом, Фарматекс отвечает потребностям и образу жизни женщин, включенных в исследование, и является хорошим методом контрацепции для женщин в возрасте 40 лет и старше.

Наличие разных форм препарата дает широкие возможности индивидуального выбора. Так, капсулы и суппозитории Фарматекс обладают умеренным увлажняющим эффектом и могут применяться как при нормальной секреции, так и при сухости во влагалище. Вагинальный крем обладает еще более выраженными лубрикантными свойствами; кроме того, его контрацептивный эффект развивается сразу после введения во влагалище [33].

Контрацептив с бензалкония хлоридом обладает благоприятным профилем безопасности: не оказывает негативного влияния на нормальную флору влагалища, может использоваться в период грудного вскармливания, так как не проникает в сосудистое русло и не оказывает системного воздействия на организм* [20].

Важным является отсутствие необходимости использования средства интимной гигиены до и после полового контакта, как при использовании некоторых других методов контрацепции [34].

Заключение

Таким образом, для женщин в возрасте старше 40 лет применение препарата Фарматекс является эффективным способом предохранения от нежелательной беременности. Важно, что местное действие происходит без абсорбции в системный кровоток. Кроме того, благоприятный профиль безопасности, отсутствие лекарственных взаимодействий и системных влияний, сохранение комфорта при половой жизни, дополнительный увлажняющий эффект крема отвечают потребностям и образу жизни женщин, включенных в исследуемую группу.

По данным зарубежных публикаций, приверженность препарату Фарматекс является высокой [26].

С учетом результатов исследования и ранее опубликованных данных представляется важным внести информацию о контрацептивной надежности бензалкония хлорида в Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции ВОЗ при их очередном пересмотре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Trussell J, Sturgen K, Strickler J, Dominik R. Comparative contraceptive efficacy of the female condom and other barrier methods. *Fam Plann Perspect.* 1994;26(2):66-72.
2. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP); Knowledge for Health Project. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2018 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2018.
3. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Летуновская А.Б., и др. Контрацепция: от древности и до наших дней. *Фарматека.* 2011;13:12-7 [Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, Letunovskaia AB, et al. Kontratsepsiia: ot drevnosti i do nashikh dnei. *Farmateka.* 2011;13:12-7 (in Russian)].
4. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Gynecology. National leadership. Saveleva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al (eds.). Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
5. Baptista M, Ramalho-Santos J. Spermicides, microbicides and antiviral agents: Recent advances in the development of novel multi-functional compounds. *Mini Rev Med Chem.* 2009;9(13):1556-67.
6. Serfaty D. Contraception in breastfeeding women: place for spermicides. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2015;44(1):18-27. DOI:10.1016/j.jgyn.2014.07.001
7. Caruso S, Rapisarda AMC, Minona P. Sexual activity and contraceptive use during social distancing and self-isolation in the COVID-19 pandemic. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(6):445-8.
8. Lete I. Combined hormonal contraception and COVID-1. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;26(2):128-31.
9. Kumar N. COVID-19 era: A beginning of upsurge in unwanted pregnancies, unmet need for contraception and other women related issues. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;25(4):323-5.
10. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Prilepskaya VN. Contraception Guide. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian)].
11. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Минздрав России, 2021 [Guidelines. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, postpartum women and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russian)].
12. Gollub E. Women's barrier contraceptive methods as modern methods. *Sex Health.* 2011;8(1):128-9.
13. Minnis AM, Padian NS. Effectiveness of female controlled barrier methods in preventing sexually transmitted infections and HIV: current evidence and future research directions. *Sex Transm Infect.* 2005;81(3):193-200.
14. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врачей. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. М.: Литтера, 2007 [Rational pharmacotherapy in obstetrics and gynecology. A guide for practicing physicians. Kulakov VI, Serov VN (eds.). Moscow: Littera, 2007 (in Russian)].
15. Batár I, Sivin I. State-of-the-art of non-hormonal methods of contraception: I. Mechanical barrier contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15(2):67-88.
16. Roth MY, Amory JK. Beyond the Condom: Frontiers in Male Contraception. *Semin Reprod Med.* 2016;34(3):183-90.
17. Grimes DA, Lopez LM, Raymond EG, et al. Spermicide used alone for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5(12).
18. Marmor D. Local spermicidal contraception. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001;29:705-13.

19. Forbes A, Heise L. What's up with nonoxynol-9. *Reprod Health Matters*. 2000;8(16):156-9.
20. Alfaiate MI, António Santos R, Silva AF, et al. Comparative in vitro study on the local tolerance and efficacy of benzalkonium chloride, myristalkonium chloride and nonoxynol-9 as active principles in vaginal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(4):334-42.
21. Serfaty D. Contraception during perimenopause: The spermicides option. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(3):211-8. DOI:10.1016/j.jogoh.2016.10.007
22. Яглов В.В. Применение спермицидов – эффективный метод профилактики абортот и инфекций, передающихся половым путем. *Фарматека*. 2005;15:8-12 [Iaglov VV. Primenenie spermitsidov – effektivnyi metod profilaktiki abortov i infektsii, peredaiushchikhsia polovym putem. *Farmateka*. 2005;15:8-12 (in Russian)].
23. Erny R, Porte H. Efficacy of spermicides. *Contracept Fertil Sex (Paris)*. 1991;19(4):289-91.
24. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. 5-е изд., 2015 [World Health Organization, Regional Office for Europe. Medical eligibility criteria for the use of contraceptive methods. 5th ed. 2015].
25. Прилепская В.Н., Назарова Н.М. Контрацепция у женщин переходного возраста. *Русский медицинский журнал*. 1998;5:9 [Prilepskaya VN, Nazarova NM. Kontratsepsiia u zhenshchin perekhodnogo vozrasta. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 1998;5:9 (in Russian)].
26. Meyer U, Gerhard I, Runnebaum B. Benzalkonium chloride for vaginal contraception – the vaginal sponge. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1990;50(7):542-7.
27. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397-404. DOI:10.1016/j.contraception.2011.01.021
28. Raymond EG, Chen PL, Luoto J; Spermicide Trial Group. Contraceptive effectiveness and safety of five nonoxynol-9 spermicides. A randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):430-9. DOI:10.1097/01
29. Gilliam ML, Derman RJ. Barrier methods of contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2000;27(4):841-58.
30. Li W, Huang Z, Wu Y, et al. Effectiveness of an optimized benzalkonium chloride gel as vaginal contraceptive: A randomized controlled trial among Chinese women. *Contraception*. 2013;87(6):756-65.
31. Lambert M, Begon E, Hocké C. Contraception for women after 40: CNGOF Contraception Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(12):865-72. DOI:10.1016/j.gofs.2018.10.008
32. Serfaty D, Prilepskaya V, Graeslin O, и др. Контрацептивная эффективность, безопасность и приемлемость спермицидного крема бензалкония хлорида у женщин в возрасте 40 лет и старше: промежуточные результаты шестимесячного периода международного открытого многоцентрового исследования IV фазы. *Акушерство и гинекология*. 2020;4:6-7 [Serfaty D, Prilepskaya V, Graeslin O, et al. Kontratseptivnaia effektivnost', bezopasnost' i priemlemost' spermitsidnogo krema benzalkoniia khlorida u zhenshchin v vozraste 40 let i starshe: promezhutochnye rezul'taty shchestimesiachnogo perioda mnzhdunarodnogo otkrytogo mnogotsentrovogo issledovaniia IV fazy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;4:6-7 (in Russian)].
33. Zufferey MM. Risques vrais et faux de la contraception locale: spermicides, diaphragme. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1985;14(3):359-63.
34. Méndez F, Castro A, Ortega A. Use effectiveness of a spermicidal suppository containing benzalkonium chloride. *Contraception*. 1986;34(4):353-62.

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Сопутствующие эстрогензависимые заболевания и состояние овариального резерва у включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения пациенток с тяжелым перитонеальным эндометриозом

И.Ю. Ершова^{✉1,2}, К.В. Краснополянская^{1,2}, М.Р. Оразов³, Е.В. Лагутина³

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

²ООО «ПРИОР КЛИНИКА» (Клиника репродуктивного здоровья «Prior Clinic»), Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Уточнить характер и частоту сопутствующих форм генитального эндометриоза и других эстрогензависимых заболеваний (ЭЗЗ) у инфертильных женщин с тяжелым перитонеальным эндометриозом (ПЭ), а также оценить состояние овариального резерва у пациенток разного возраста.

Материалы и методы. Обследованы 142 инфертильные женщины с тяжелым ПЭ (III–IV стадия распространения наружного генитального эндометриоза по классификации AFS) в возрасте 32,3±3,2 года (min–max = 23–40 лет). Оценку клинического статуса проводили с применением стандартного набора диагностических процедур, назначаемых при включении пациенток в программу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Овариальный резерв оценивался по уровню антимюллерова гормона, определяемого иммуноферментным методом.

Результаты. С наибольшей частотой у пациенток с тяжелым ПЭ встречались сопутствующие двусторонние эндометриодные кисты яичников (96%), миома (19,7%) и аденомиоз (16,9%). Резко сниженные показатели антимюллерова гормона (<0,4 нг/мл) обнаруживались значительно чаще среди больных >35 лет (24,6% против 10,6% у более молодых пациенток, $p=0,028$).

Заключение. Бесплодие при тяжелом ПЭ поддерживается сопутствующими ЭЗЗ, из которых наибольшую патологическую значимость имеют двусторонние эндометриомы, аденомиоз и миома матки. Низкая эффективность ЭКО при лечении пациенток с тяжелым ПЭ и сопутствующими ЭЗЗ объясняется усугублением эмбрионального и эндометриального факторов бесплодия. Еще одной причиной, ухудшающей результаты ЭКО у таких больных, является поздний репродуктивный возраст (>35 лет), утяжеляющий наблюдаемую редукцию овариального резерва.

Ключевые слова: бесплодие, перитонеальный эндометриоз, овариальный резерв

Для цитирования: Ершова И.Ю., Краснополянская К.В., Оразов М.Р., Лагутина Е.В. Сопутствующие эстрогензависимые заболевания и состояние овариального резерва у включаемых в программы экстракорпорального оплодотворения пациенток с тяжелым перитонеальным эндометриозом. Гинекология. 2021; 23 (5): 386–391. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201058

ORIGINAL ARTICLE

The concomitant estrogen-dependent diseases and the ovarian reserve condition for patients with severe peritoneal endometriosis, included in the vitro fertilization programmes

Irina Yu. Ershova^{✉1,2}, Kseniia V. Krasnopolskaia^{1,2}, Mekan R. Orazov³, Elena V. Lagutina³

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

²Prior Clinic, Moscow, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Is specification of the nature and frequency of concomitant forms of genital endometriosis and other estrogen-dependent diseases (EDD) for the infertile women with severe peritoneal endometriosis (PE), as well as the assessment of the ovarian reserve condition for the patients of different ages.

Materials and methods. The total 142 infertile women with severe peritoneal endometriosis (III–IV stage of the external genital endometriosis according to the American Fertility Society classification) were examined at the age of 32.3±3.2 years (min–max = 23–40 years). The clinical status assessment was conducted, using a standard set of diagnostic procedures, prescribed for the inclusion of patients in the IVF program. The ovarian reserve was estimated by the level of the anti-Mullerian Hormone level determined by the immunoenzyme method.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Ершова Ирина Юрьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОНИИАГ, глав. врач ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: i3236987@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9327-0656

Краснополянская Ксения Владиславовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОНИИАГ, мед. рук. ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: deti222@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1275-9220

[✉]**Irina Yu. Ershova** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Prior Clinic. E-mail: i3236987@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9327-0656

Kseniia V. Krasnopolskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Prior Clinic. E-mail: deti222@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Results. The concomitant 2-sided endometriotic ovarian cysts (96%), myoma (19.7%) and the adenomyosis (16.9%) were most common for the patients with severe peritoneal endometriosis. The severely reduced the anti-Mullerian Hormone rates (<0.4 ng/ml) were much higher among patients >35 years old (24.6% compared to 10.6% for younger patients; $p=0.028$).

Conclusion. The infertility for severe peritoneal endometriosis is supported by concomitant estrogen-dependent diseases, of which 2-sided endometriomas, adenomyosis and uterine myoma are of the most pathological.

The low efficiency of IVF in the treatment of patients with severe peritoneal endometriosis and concomitant estrogen-dependent diseases is explained by the aggravation of the embryonic and endometrial factors for the infertility. The other reason that worsens the results of IVF for such patients is late reproductive age (>35 years) that increases the observed reduction of the ovarian reserve.

Keywords: infertility, peritoneal endometriosis, ovarian reserve

For citation: Ershova Yu, Krasnopol'skaia KV, Orazov MR, Lagutina EV. The concomitant estrogen-dependent diseases and the ovarian reserve condition for patients with severe peritoneal endometriosis, included in the vitro fertilization programmes. *Gynecology*. 2021; 23 (5): 386–391. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201058

Введение

По разным экспертным оценкам, суммарная распространенность всех форм генитального эндометриоза составляет примерно 10–15% среди женщин репродуктивного возраста, а среди пациенток с бесплодием доля женщин с этим заболеванием возрастает до 25–35% [1–4]. Принято считать, что в структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз генитальной локализации стабильно делит 3–4-е место с опухолями яичников, уступая по частоте встречаемости лишь воспалительным процессам половых органов и миоме матки. В структуре генитального эндометриоза, классифицируемого по топографо-анатомическому принципу, у женщин с бесплодием лидирует перитонеальный эндометриоз (ПЭ) – 50–80% случаев, далее идут эндометриозидные кисты яичников (ЭКЯ) – 20–30%, аденомиоз (10–20%) и ретроцервикальный эндометриоз (1–5%) [5].

Эндометриоз традиционно относят к эстрогензависимой патологии с учетом значимости в патогенезе этого заболевания фактора абсолютной или относительной гиперэстрогении [6, 7]. Однако известно, что усиление эффектов эстрогенов увеличивает риск развития не только разных форм эндометриоза, но и других гинекологических заболеваний, влияющих на репродуктивный потенциал. К таким заболеваниям традиционно относят миому матки, очаговую (полипы), диффузную и атипическую гиперплазию эндометрия (ГЭ) [8]. С учетом сходства гормонального звена в патогенезе перечисленных эстрогензависимых заболеваний (ЭЗЗ) представляется закономерным их нередкое сочетание у одной и той же пациентки. Хотя это положение кажется очевидным, тем не менее требует уточнения вопрос о том, какие из ЭЗЗ с наибольшей частотой сопутствуют самой тяжелой форме ПЭ. Аналогичным образом требует уточнения вопрос о том, с какой частотой тяжелый ПЭ сочетается с другими формами генитального эндометриоза, в частности с двусторонними ЭКЯ и аденомиозом. Очевидно, что ответы на эти вопросы позволят составить более объективное представление о роли в патогенезе infertility при тяжелом ПЭ эмбрионального и маточного факторов, связанных соответственно с состоянием овариального резерва и рецептивностью эндометрия. Эта же информация может помочь в объяснении факта низкой эффективности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с тяжелым ПЭ, что будет способствовать совершенствованию алгоритмов ведения таких сложных больных.

Цель исследования – уточнить характер и частоту сопутствующих форм генитального эндометриоза и других ЭЗЗ у infertильных женщин с тяжелым ПЭ, а также исследовать состояние овариального резерва у пациенток разного возраста.

Материалы и методы

Обследуемый контингент составили 142 infertильные пациентки с тяжелой формой ПЭ, соответствующей III–IV стадии распространения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) по классификации AFS (1985 г.). Все участницы исследования планировали реализацию репродуктивной функции и проходили лечение с использованием программы ЭКО в отделении репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ и на базе клиники репродуктивного здоровья “Prior Clinic” в 2019–2020 гг. Возраст женщин в среднем составлял $32,3 \pm 3,2$ года (min–max = 23–40 лет). При анализе результатов исследования предусматривалась их раздельная оценка в группах \leq и >35 лет для учета возможного влияния на определяемые показатели возрастного фактора.

Диагноз ПЭ и степень тяжести определялись на этапе хирургического лечения при проведении лапароскопии, которая позволяла не только определить стадию распространения НГЭ по критериям классификации AFS, но и обосновать репродуктивный прогноз у каждой пациентки и целесообразность использования методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Наличие ЭКЯ, аденомиоза и миомы, сопутствующих ПЭ, подтверждали на основании данных ультразвукового исследования органов малого таза и выявления типичных клинических симптомов.

Для уточнения состояния эндометрия с целью подтверждения/исключения сопутствующего маточного фактора, аденомиоза, а также возможной патологии эндометрия (очаговой, диффузной, атипической) применяли гистероскопию с использованием при необходимости раздельного диагностического выскабливания и последующим гистологическим исследованием или прицельной биопсии эндометрия также с последующим гистологическим исследованием.

Овариальный резерв характеризовали по уровню антимюллерова гормона (АМГ), который определяли с применением иммуноферментного анализа. Уровень АМГ расценивали как низкий при его значениях 0,4–1 нг/мл (умеренная редукция овариального резерва) и как экстремально низкий

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

Лагутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: Lagutina_e.v@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3895-8359

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

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: Lagutina_e.v@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3895-8359

Таблица 1. Частота сопутствующих ЭЗЗ у пациенток с НГЭ III–IV стадии распространения (n=142)
Table 1. The incidence of concomitant estrogen-dependent diseases in patients with external genital endometriosis III–IV stage of spread (n=142)

Сопутствующие ЭЗЗ	n	Процент от числа	Процент от всех случаев ЭЗЗ
ЭКЯ (двусторонние)	136	95,8	66,9
Аденомиоз	24	16,9	11,8
Миома матки	28	19,7	13,8
ГЭ	14	9,8	6,9
АГЭ	1	0,7	0,5
Все случаи ЭЗЗ	203	–	–
Число больных с 2 сопутствующими ЭЗЗ и более	68	47,8	–

при значениях <0,4 нг/мл (выраженная редукция овариального резерва) [9].

Собранный фактический материал обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Различия частот анализируемого признака при парных сравнениях считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Исследование распространенности сопутствующих ЭЗЗ у женщин с тяжелым ПЭ показало (табл. 1), что у таких больных с наибольшей частотой встречались эндометриомы, поражающие оба яичника (95,8%). Причем доля двусторонних ЭКЯ в структуре диагностированных ЭЗЗ оказалась наибольшей и достигала 66,9%.

Аденомиоз и миома матки обнаруживались заметно реже и примерно с равной частотой (соответственно у 16,9 и 19,7% больных), а их доли в структуре ЭЗЗ равнялись 11,8 и 13,8%.

Очаговую и диффузную ГЭ суммарно выявили у 9,8% больных. Доля этой патологии в структуре ЭЗЗ не превышала 6,9%.

Атипичскую гиперплазию эндометрия (АГЭ) диагностировали только у 1 из 142 пациенток, что составило 0,7% от числа всех наблюдавшихся больных с тяжелым ПЭ и 0,5% в общей структуре выявленных ЭЗЗ.

Заслуживает внимания, что почти 1/2 (47,8%) пациенток с тяжелым ПЭ имели по 2 сопутствующих ЭЗЗ и более.

При анализе этих же данных с учетом возрастного распределения наблюдавшихся больных установлено (табл. 2), что по частоте встречаемости двусторонние ЭКЯ лидировали с большим отрывом от всех других сопутствующих ЭЗЗ, причем они обнаруживались фактически с одинаковой частотой среди женщин \leq и >35 лет (96,5% против 94,7%; $p=0,617$).

Аналогичным образом не обнаружено различия между сопоставлявшимися разновозрастными группами по частоте встречаемости аденомиоза (16,5% против 17,7%; $p=0,867$) и ГЭ (8,2% против 12,3%; $p=0,431$).

Однако оказалось, что среди женщин с тяжелым ПЭ частота сопутствующей миомы матки у пациенток старше 35 лет почти в 3 раза превышала аналогичный показатель у более молодых женщин – 31,1% против 11,8% ($p=0,004$). Кроме того, среди обследованных старше 35 лет доля больных с 2 ЭЗЗ и более оказалась вдвое большей, чем у более молодых пациенток – 63,2% против 37,6% ($p=0,003$).

Таблица 2. Частота сопутствующих ЭЗЗ у пациенток с НГЭ III–IV стадии распространения с учетом возрастного распределения наблюдавшихся больных
Table 2. The incidence of concomitant estrogen-dependent diseases in patients with external genital endometriosis of III–IV stages of spread, taking into account the age distribution of the observed patients

Сопутствующие ЭЗЗ	Больные ≤ 35 лет (n=85), %	Больные >35 лет (n=57), %	p
ЭКЯ (двусторонние)	96,5	94,7	0,617
Аденомиоз	16,5	17,7	0,867
Миома матки	11,8	31,1	0,004
ГЭ	8,2	12,3	0,431
АГЭ	1,2	0,0	–
Число больных с 2 сопутствующими ЭЗЗ и более	37,6	63,2	0,003

Таблица 3. Состояние овариального резерва у пациенток с НГЭ III–IV стадии распространения с учетом возрастного распределения наблюдавшихся больных
Table 3. The state of the ovarian reserve in patients with external genital endometriosis of the III–IV stage of spread, taking into account the age distribution of the observed patients

Состояние овариального резерва	Больные ≤ 35 лет (n=85), %	Больные >35 лет (n=57), %	p
Удовлетворительное (АМГ >1 нг/мл)	57,6	17,5	<0,001
Умеренная редукция (АМГ = 0,4–1,0 нг/мл)	31,8	57,9	0,002
Выраженная редукция (АМГ $\leq 0,4$ нг/мл)	10,6	24,6	0,028

Оценка состояния овариального резерва у женщин с тяжелым ПЭ позволила установить (табл. 3), что экстремально низкий уровень АМГ (<0,4 нг/мл) обнаруживался вдвое чаще среди пациенток старше 35 лет – 24,6% против 10,6% у более молодых больных. Важно отметить, что разница между частотой случаев выраженной редукции овариального резерва в сопоставлявшихся группах носила достоверный характер ($p=0,028$).

Низкий уровень АМГ (0,4–1,0 нг/мл) среди пациенток с тяжелым ПЭ в группах \leq и >35 лет выявлялся с частотой 31,8 и 57,9% соответственно ($p=0,002$), что указывает на достоверное, почти 2-кратное увеличение больных с умеренной редукцией овариального резерва в более старшей возрастной группе пациенток.

Удовлетворительный уровень АМГ (>1 нг/мл) среди женщин \leq и >35 лет с тяжелым ПЭ подтвержден в 57,6 и 17,5% случаев соответственно ($p < 0,001$). Очевидно, что столь существенная достоверная разница по числу пациенток с нормальным состоянием овариального резерва между группами больных младше и старше 35 лет объясняется статистически значимым, почти 2-кратным увеличением доли женщин как с умеренной, так и с выраженной редукцией овариального резерва, диагностируемой при определениях АМГ.

Обсуждение

Вопрос об истинных механизмах бесплодия при эндометриозе так же далек от своего разрешения, как и вопрос о

причинах этого заболевания. Все существующие объяснения инфертильности при эндометриозе носят лишь предположительный характер, причем практика показывает, что у одной и той же пациентки нередко наблюдается сочетание сразу нескольких ассоциируемых с эндометриозом нарушений, оказывающих негативное влияние на репродуктивный потенциал [10–12]. Сами же инфертильные больные эндометриозом могут существенно отличаться друг от друга по набору и выраженности факторов, способных обуславливать бесплодие.

Исследования авторов показали, что тяжелому ПЭ может сопутствовать ряд эстрогензависимых патологий, к которым причастны другие формы генитального эндометриоза, в частности ЭКЯ и аденомиоз, а также выделяемые в отдельные нозологические единицы миому матки и ГЭ. Все эти патологии объединяет значимость абсолютной или относительной гиперэстрогении в патогенезе, что позволяет рассматривать их как ЭЗЗ, к ним с полным правом можно отнести и сам ПЭ.

Из полученных авторами результатов следует, что из сопутствующих ЭЗЗ наиболее тесную связь с тяжелым ПЭ имеют ЭКЯ, причем поражающие сразу оба яичника и обнаруживаемые у подавляющего большинства (95,8%) больных с НГЭ III–IV стадии распространения.

Связь ЭКЯ и бесплодия, вероятно, реализуется через эмбриональный фактор, который ассоциируется, во-первых, со снижением овариального резерва (фолликулярного запаса) и, во-вторых, с ухудшением качества созревающих ооцитов и, как следствие, со снижением имплантационного потенциала образуемых из таких ооцитов эмбрионов [13–15].

Предполагаемый повреждающий эффект эндометриомы, оказываемый на овариальный резерв, связывают с кистозной трансформацией, сопровождаемой образованием многочисленных цитокинов, медиаторов воспаления, протеолитических ферментов и свободных радикалов [16–19]. Эти биологически активные вещества непосредственно провоцируют дегенерацию и некроз ранних фолликулов, обуславливая их количественное уменьшение. Результатом редукции фолликулярного запаса становятся не только провоцирующие инфертильность нарушения в рекрутинге когорты созревающих фолликулов, но и проблемы с обеспечением адекватного ответа при использовании стимуляторов фолликулогенеза в программах ЭКО. Ситуация усугубляется тем, что пациентки с ПЭ и двусторонними ЭКЯ часто подвергаются резекциям яичников при удалении эндометриозидных гетеротопий на брюшине для устранения эндометриозассоциированных болей и по причине онкологической настороженности. Очевидно, что хирургическая травма яичников всегда приводит к потере части функциональной (содержащей фолликулы) корковой их ткани. Некоторые специалисты высказывают мнение о том, что у оперированных по поводу ЭКЯ больных овариальный резерв в большей степени повреждается именно из-за хирургической травмы яичников, в особенности у женщин, перенесших неоднократные вмешательства при рецидивах ЭКЯ [20, 21]. Очевидно, что у тех пациенток, у которых отмечается рецидив ЭКЯ после их удаления, происходит суммирование негативного влияния на овариальный резерв собственно самой, повторно образующейся эндометриомы и последствий хирургической травмы.

Кроме того, сопровождающие ЭКЯ изменения тканевого метаболизма могут негативно влиять на гомеостаз в растущих фолликулах, провоцируя дисфункцию митохондрий клеток гранулезы. Возникающий при этом энергетический дефицит способствует развитию оксидативного стресса,

приводящего к повреждению генетического аппарата ооцита. Этому же, вероятно, может содействовать и обнаруживаемое в фолликулярной жидкости повышение концентраций интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α , эндотелина-1 в сочетании с низким уровнем антиоксидантных и антиапоптотических факторов [16–19]. Генерация яйцеклеток с отклонениями в их генетическом аппарате становится причиной эмбрионов низкого морфологического качества, снижающего потенциал имплантации. На практике это проявляется в падении частоты наступления беременности (ЧНБ) при использовании ЭКО даже при условии отсутствия бедного ответа.

Таким образом, наблюдаемые при тяжелом ПЭ двусторонние ЭКЯ не только имеют связь с бесплодием, но и являются фактором, снижающим эффективность ЭКО, которая обусловлена снижением адекватного ответа на индукторы фолликулогенеза и вследствие ухудшения имплантационных свойств генерируемых *in vitro* эмбрионов. Особенно выражено это проявляется у пациенток, которые переносят неоднократные хирургические вмешательства в связи с рецидивированием эндометриом.

Высокая частота двусторонних ЭКЯ, наблюдаемых при тяжелом ПЭ, объясняет хорошо известный факт снижения эффективности ЭКО по показателю ЧНБ у больных с такими проявлениями эндометриоза.

Исследование авторов также показало, что у инфертильных женщин с тяжелым ПЭ помимо ЭКЯ с достаточно большой частотой (примерно у 1/5 больных) обнаруживаются аденомиоз и миома, которые вполне обоснованно относят к эндометриальному/маточному фактору бесплодия. При аденомиозе и миоме рецептивность эндометрия в «окне имплантации» может снижать нарушения нормальных процессов децидуализации и секреторной трансформации эндометрия, а также уменьшение образования пиноподий. Кроме того, рецептивность эндометрия, возможно, является недостаточной из-за вероятных отклонений на молекулярном уровне. К настоящему времени разными авторами описаны наблюдаемые у инфертильных пациенток с аденомиозом и миомой многочисленные молекулярные дефекты, связанные с изменениями продукции и рецепции большого числа цитокинов и биологически активных веществ, регулирующих эндометриальный гомеостаз [22–25]. Очевидно, что наличие у женщины с тяжелым ПЭ еще и аденомиоза или миомы не только провоцирует и поддерживает бесплодие, но и ухудшает результаты ЭКО из-за эндометриального/маточного фактора, препятствующего успешной имплантации переносимых эмбрионов.

Не следует упускать из виду и негативное влияние возрастного фактора на овариальный резерв. Полученные авторами статьи данные показали, что среди пациенток со сходным клиническим статусом (по критериям выраженности ПЭ и набору сопутствующих ЭЗЗ) состояние овариального резерва подвержено значительно большей редукции у женщин старше 35 лет в сравнении с более молодыми пациентками. Из этого следует, что у обследованных в позднем репродуктивном возрасте результаты лечения бесплодия при тяжелом ПЭ, ожидаемо, будут значительно хуже, чем у женщин младше 35 лет. Возрастная редукция овариального резерва является закономерным (и, к сожалению, непреодолимым) явлением, затрудняющим или даже делающим невозможным выполнение успешной контролируемой стимуляции яичников, что очень негативно отражается на эффективности ЭКО.

Отдельно следует упомянуть об АГЭ у пациенток с тяжелым ПЭ. В данном исследовании авторы наблюдали всего

1 случай АГЭ на 142 больных с тяжелым ПЭ, что указывает на достаточно большую редкость такого изменения эндометрия. Хотя АГЭ традиционно рассматривают как патологию, больше типичную для пери- и постменопаузального возраста, выявленный авторами единственный случай этого заболевания отмечался у женщины моложе 35 лет. Данный факт указывает на то, что от возникновения АГЭ (предрака эндометрия) не застрахованы и молодые пациентки на фоне усиления эффектов эстрогенов, сопровождающих развитие различных ЭЗЗ. Следует помнить, что эстрогены, хотя и не являются классическими канцерогенами, повреждающими ДНК, тем не менее эти гормоны обладают способностью тормозить апоптоз и стимулировать деление клеток и поэтому могут потенцировать уже запущенные стадии канцерогенеза, спровоцированного пока неизвестными этиологическими факторами [26, 27]. Из этого следует, что онкологическая настороженность оправдана вне зависимости от возраста пациентки при развитии у нее любого из ЭЗЗ.

Заключение

У женщин с тяжелым ПЭ наиболее частой сопутствующей эстрогензависимой патологией, обнаруживаемой практически у всех больных, являются эндометриомы, поражающие оба яичника. Заметно реже, но также с достаточно большой частотой (почти у 1/5 пациенток) тяжелому ПЭ сопутствуют аденомиоз и миома. ГЭ (очаговая или диффузная) при тяжелом ПЭ выявляется у каждой 10-й больной, но случаи АГЭ являются достаточно большой редкостью.

У инфертильных пациенток с тяжелым ПЭ наиболее часто сопутствующие ЭЗЗ с большой вероятностью поддерживают бесплодие как за счет эмбрионального фактора (эффект ЭКЯ), так и эндометриального (последствия, ассоциируемые с аденомиозом и миомой). Эмбриональный фактор бесплодия проявляется в редукции овариального резерва и ухудшении качества созревающих ооцитов и генерируемых из них эмбрионов, а эндометриальный фактор провоцирует снижение рецептивности эндометрия. У пациенток с ЭКЯ наблюдаемое негативное воздействие эндометриом на овариальный резерв усугубляется хирургической травмой яичников при их экцизии, причем при рецидивировании ЭКЯ происходит суммирование этих двух факторов, что потенциально в еще большей степени сокращает фолликулярный запас, создавая значительные проблемы для успешного использования ЭКО.

У женщин в позднем репродуктивном возрасте последствия негативного влияния на функциональное состояние яичников тяжелого ПЭ и сопутствующих ему кистозных поражений яичников проявляют себя более контрастно, что сопровождается увеличением в этой когорте доли пациенток с экстремально низкими значениями АМГ, свидетельствующими о выраженной редукции овариального резерва.

Наличие у инфертильных пациенток с тяжелым ПЭ перечисленных сопутствующих ЭЗЗ (часто сразу нескольких и к тому же еще в позднем репродуктивном возрасте) является очевидной предпосылкой, которая резко снижает эффективность ЭКО. Это объясняет причины достаточно скромных значений показателя ЧНБ на 1 попытку ЭКО, которые у пациенток с тяжелым ПЭ оказываются значительно ниже стандартных 30–40%, о чем следует предупреждать больных при их включении в программу ЭКО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

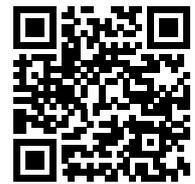
Литература/References

- Barnett R, Banks N, Decherney AH. Endometriosis and Fertility Preservation. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):517-23. DOI:10.1097/GRF.0000000000000311
- Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirou D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(3):317-23. DOI:10.1007/s10815-016-0646-z
- Llarena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility preservation in women with endometriosis. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2019;13:1179558119873386. DOI:10.1177/1179558119873386
- Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535-49. DOI:10.1016/j.ogc.2012.10.002
- Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):633-43. DOI:10.1111/aogs.13114
- Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):220-4. DOI:10.1055/s-0035-1554053
- Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3822. DOI:10.3390/ijms20153822
- 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 [Krasnopolskaia KV, Nazarenko TA. Clinical aspects of the treatment of infertility in marriage. Diagnostic and therapeutic programs using natural fertility restoration and assisted reproductive technologies: a guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
- Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-40. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.027
- Johnstone EB, Link MH. Controversies in the Management of Endometrioma To Cure Sometimes, to Treat Often, to Comfort Always? *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(4):754-64. DOI:10.1097/GRF.0000000000000151
- Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(1):87-101. DOI:10.1016/j.ogc.2014.10.005
- Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, et al. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):31-7. DOI:10.1055/s-0036-1597125
- Benaglia L, Castiglioni M, Paffoni A, et al. Is endometrioma-associated damage to ovarian reserve progressive? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):486-99. DOI:10.1093/humupd/dmv012
- Kasapoglu I, Ata B, Uyaniklar O, et al. Endometrioma-related reduction of ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 2018;110(1):122-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.03.015
- Younis JS, Shaps N, Fleming R, et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(3):375-91. DOI:10.1093/humupd/dmy049
- Ferrero S, Scala C, Tafi E, et al. Impact of large ovarian endometriomas on the response to superovulation for in vitro fertilization: a retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:17-21. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.04.003
- Kitajima M, Khan KN, Harada A, et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front Biosci (Elite Ed).* 2018;10:92-102. DOI:10.2741/e810
- Maggiore LRU, Gupta JK, Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:81-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.02.035
- Park HJ, Kim H, Lee GH, et al. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometriomas. A review. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(1):1-10. DOI:10.5468/ogs.2019.62.1.1

20. Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E, et al. Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(11):1773-8. DOI:10.1111/jog.12830
21. Goodman LR, Golberg JM, Flyckt RL, et al. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):589.e1-589.e6. DOI:10.1016/j.ajog.2016.05.029
22. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):715-26. DOI:10.1111/aogs.13158
23. Vercellini P, Bonfanti I, Berlanda N. Adenomyosis and infertility: is there a causal link? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(6):365-7. DOI:10.1080/17446651.2019.1697675
24. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5926470. DOI:10.1155/2017/5926470
25. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66-73. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001
26. Rothenberger NJ, Somasundaram A, Stabile LP. The Role of the Estrogen Pathway in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):611. DOI:10.3390/ijms19020611
27. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:225-40. DOI:10.1146/annurev-physiol-030212-183708

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оценка эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом на основании результатов многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND)

М.И. Ярмолинская^{✉1,2}, В.Е. Радзинский³, М.Р. Оразов³, И.Н. Коротких⁴, О.Р. Зиганшин^{5,6}, Н.А. Еремина⁷, В.В. Хобец¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

⁶ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Челябинск, Россия;

⁷ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Обоснование. Эндометриоз – хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее заболевание, клиническими проявлениями которого являются болевой синдром, а также нарушения менструальной и репродуктивной функции. Распространенность наружного генитального эндометриоза (НГЭ) имеет неуклонную тенденцию к увеличению и достигает 15% среди женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром может сохраняться, несмотря на хирургическое и медикаментозное лечение данного заболевания, что приводит к достоверному ухудшению качества жизни пациенток. Основными причинами возникновения боли при НГЭ являются локальный воспалительный, спазмичный, нейро- и ангиогенный процессы. В настоящее время одним из приоритетных направлений является поиск альтернативных методов патогенетически обоснованной терапии заболевания. Учитывая противовоспалительные, ферментативные, антиоксидантные свойства и противоспазмичный механизм действия, бовгиалуронидаза азоксимер, ферментное средство с гиалуронидазной активностью, является перспективным препаратом в составе комплексной терапии НГЭ.

Цель. Сравнить эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в составе комплексной терапии больных НГЭ, включающей использование диеногеста 2 мг, по сравнению с монотерапией данным прогестагеном в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование были включены 149 пациенток репродуктивного возраста после проведенного хирургического лечения по поводу НГЭ. В ходе исследования женщины были распределены по 2 группам: 1-я (n=94) получала комплексное лечение диеногестом 2 мг ежедневно в течение 6 мес в сочетании с суппозиториями, содержащими бовгиалуронидазу азоксимер (3000 МЕ), по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня 10 введений, а затем по 1 суппозиторию 1 раз в 7 дней №17 в течение 120 дней; вторая группа (n=55) получала монотерапию диеногестом – 2 мг ежедневно не менее 6 мес. В ходе исследования была проведена оценка интенсивности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, выраженности маточного кровотечения и качества жизни через 30, 90, 150 и 180 дней относительно исходного значения.

Результаты. В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по визуально-аналоговой шкале боли, шкале Бибероглу и Бермана относительно исходного уровня, однако у пациенток, получавших комбинированную терапию НГЭ, была отмечена выраженная тенденция к статистически более значимому снижению интенсивности тазовой боли по визуально-аналоговой шкале через 30 дней от момента начала лечения, чем в группе монотерапии диеногестом 2 мг (p=0,051). При оценке качества жизни уже со 2-го визита у пациенток обеих групп отмечалось статистически значимое улучшение балла по всем оцениваемым параметрам шкалы качества жизни SF-36. На фоне комбинированной терапии отмечалось более значимое улучшение качества жизни больных НГЭ на основании таких показателей, как «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли» (p<0,05).

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Ярмолинская Мария Игоревна** – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru

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

Коротких Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», засл. врач РФ. E-mail: korotkikh_1950@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0954-9353

Зиганшин Олег Раисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, глав. врач ГБУЗ ЧОККВД, засл. врач РФ. E-mail: sekret@chokkvd74.ru; ORCID: 0000-0002-5857-0319

[✉] **Maria I. Yarmolinskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru

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

Irina N. Korotkikh – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: korotkikh_1950@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0954-9353

Oleg R. Ziganshin – D. Sci. (Med.), Prof., South-Ural State Medical University, Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereal Disease Dispensary. E-mail: sekret@chokkvd74.ru; ORCID: 0000-0002-5857-0319

Заключение. Комплексное применение бовгиалуронидазы азоксимера в сочетании с диеногестом 2 мг повышает общую эффективность терапии НГЭ и сопровождается более выраженным снижением интенсивности тазовой боли, значимым улучшением качества жизни пациенток и уменьшением воспалительных и спаечных процессов в малом тазу по сравнению с монотерапией диеногестом 2 мг.

Ключевые слова: бовгиалуронидаза азоксимер, диеногест, болевой синдром, качество жизни, эндометриоз

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Коротких И.Н., Зиганшин О.Р., Еремина Н.А., Хобец В.В. Оценка эффективности бовгиалуронидазы азоксимера в комбинированном лечении больных наружным генитальным эндометриозом на основании результатов многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND). Гинекология. 2021; 23 (5): 392–401. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201211

Evaluation of bovhialuronidase azoxymer efficacy in combined treatment of patients with endometriosis based on the results of multicenter prospective non-interventional study (ISLAND)

Maria I. Yarmolinskaya^{✉1,2}, Viktor E. Radzinsky³, Mekan R. Orazov³, Irina N. Korotkikh⁴, Oleg R. Ziganshin^{5,6}, Natalia A. Eremina⁷, Vladislav V. Khobets¹

¹Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁵South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

⁶Chelyabinsk Regional Clinical Skin and Venereal Disease Dispensary, Chelyabinsk, Russia;

⁷Nizhny Novgorod Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Background. Endometriosis is a chronic progressive recurrent disease associated with pelvis pain, menses disorders and infertility. The prevalence of endometriosis (EGE) tends to increase steadily and reaches 15% among women of reproductive age. Endometriosis-associated pain can persist despite surgical and drug treatment of this disease, resulting in a significant decrease in the quality of life of patients. The main causes of EGE-associated pain are local inflammatory, adhesive, neuro- and angiogenic processes. Currently, the search for alternative methods of pathogenesis-based therapy of the disease is one of the priority tasks. Given its anti-inflammatory, enzymatic, antioxidant effects and anti-adhesion mechanism of action, bovhialuronidase azoxymer, an enzyme agent with hyaluronidase activity, is a promising drug in the complex therapy of EGE. **Aim.** To compare bovhialuronidase azoxymer efficacy in complex therapy of patients with EGE using dienogest (2 mg) versus monotherapy with this progestogen in real clinical practice.

Materials and methods. 149 female patients of reproductive age were enrolled in the study after surgical treatment for EGE. The patients were divided into two groups: the first group (n=94) was treated with complex therapy by dienogest (2 mg) daily within 6 months in combination with suppositories containing bovhialuronidase azoxymer (3000 IU): 1 suppository once within 3 days, 10 administrations; and then 1 suppository once in 7 days, 17 administrations, within 120 days; the second group (n=55) received monotherapy with dienogest (2 mg) daily up to 6 months. EGE-associated pelvic pain intensity, uterine bleeding severity and life quality were assessed during the study, after 30, 90, 150 and 180 days with regard to the basic values.

Results. There was a statistically significant reduction of pain intensity observed in both groups compared to the basic level, using visual analogue scale of pain (VAS), the Biberoglu and Berman scale, but there was a distinct trend towards a more significant decrease in pelvic pain score basing on VAS in patients received complex therapy versus monotherapy with dienogest 2 mg after 30 days of treatment ($p=0.051$). Life quality assessment of patients in both groups revealed statistically significant increase in scores for all values of the SF-36 life quality scale just after the second follow-up visit. More significant life quality improvement in patients was observed with complex therapy with regard to such descriptors of the SF-36 Questionnaire as "Physical functioning", "Role-physical functioning", "Pain intensity" ($p<0.05$).

Conclusion. Bovhialuronidase azoxymer in combination with dienogest (2 mg) improves the overall therapy effectiveness for EGE and is associated with more significant reduction in pelvic pain intensity, inflammatory and adhesive processes in the pelvis, and significant life quality improvement compared to monotherapy with 2 mg dienogest.

Keywords: bovhialuronidase azoxymer, dienogest, pain syndrome, quality of life, endometriosis

For citation: Yarmolinskaya MI, Radzinsky VE, Orazov MR, Korotkikh IN, Ziganshin OR, Eremina NA, Khobets VV. Evaluation of bovhialuronidase azoxymer efficacy in combined treatment of patients with endometriosis based on the results of multicenter prospective non-interventional study (ISLAND). Gynecology. 2021; 23 (5): 392–401. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201211

Введение

Эндометриоз – хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее заболевание, клиническими проявлениями которого являются тазовая боль, нарушения менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности. Распространенность заболевания достигает 15% среди женщин репродуктивного возраста, до 50% – среди пациенток с бесплодием, до 60% – среди женщин, страдающих хронической тазовой болью (ХТБ), а также до 80% – среди подростков

с эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом [1]. Ключевыми патогенетическими звеньями возникновения и прогрессирования эндометриоза являются локальная гиперпродукция эстрогенов, «прогестеронорезистентность», хроническая неэффективная воспалительная реакция, сниженный апоптоз, нейрогенез и неоангиогенез.

Одна из наиболее частых причин обращения больных эндометриозом за врачебной помощью – бесплодие. Основными факторами возникновения эндометриоз-ассоциированного

Еремина Наталья Александровна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Нижний Новгород». E-mail: dkb-secret@mail.ru

Хобец Владислав Владимирович – аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». ORCID: 0000-0001-9305-0928

Natalia A. Eremina – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine". E-mail: dkb-secret@mail.ru

Vladislav V. Khobets – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. ORCID: 0000-0001-9305-0928

бесплодия являются повышенное содержание цитокинов, факторов роста, ангиогенных факторов как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости, нарушения в регуляции половых стероидных гормонов, изменение рецептивности эндометрия, а также ряд генетических и эпигенетических изменений, ассоциированных с развитием эндометриоза, а также ряд генетических и эпигенетических изменений, ассоциированных с развитием эндометриоза [1, 2]. Частота бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) повышается с увеличением распространенности заболевания и ассоциирована с возникновением спаечного процесса в полости малого таза, которое ведет к нарушению анатомического расположения внутренних тазовых органов и их функционирования. Кроме того, увеличение уровня провоспалительных интерлейкинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, простагландинов в составе перитонеальной жидкости инициирует развитие хронического воспалительного процесса, приводящего как к нарушению репродуктивной функции, так и к формированию ХТБ за счет непосредственной активации периферических ноцицепторов [3].

Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром наиболее часто характеризуется возникновением ХТБ, боли в спине, дисменореи, диспареунии, дисхезии и дизурии, что негативно сказывается на повседневной жизни женщины. Основными механизмами, приводящим к возникновению ХТБ при НГЭ, являются циклическая десквамация и отторжение эпителия в эндометриозных гетеротопиях с последующими кровоизлиянием и воспалением, происходящим как непосредственно в очагах эндометриоза, так и в полости малого таза, что в свою очередь сопровождается активацией ноцицептивных путей, а также образованием спаек. Тем не менее известно, что связь между степенью выраженности болевого синдрома и степенью распространенности НГЭ отсутствует [4]. Формирование спаек при эндометриозе может происходить *de novo* в результате местной воспалительной реакции, что приводит к образованию большого количества жидкости, богатой фибрином, а также после их хирургического иссечения [5, 6]. Спаечный процесс в полости малого таза сопровождается смещением и фиксацией органов в нефизиологическом положении; нарушаются их гемодинамика и функции, что способствует возникновению ХТБ [7]. Однако известно, что, несмотря на проводимое хирургическое лечение, в 20–28% случаев болевой синдром может сохраняться и достоверно ухудшать качество жизни [8]. Отмечено, что низкое качество жизни, связанное с развитием различных психоэмоциональных расстройств индивида, может сопровождаться снижением болевого порога, тем самым приводя к усилению чувства боли [9]. В ряде случаев интенсивность, выраженность болевого синдрома и его значимость для пациентки могут быть недооценены, поэтому необходимо проводить комплексную оценку интенсивности болевого синдрома, а также качества жизни с целью определения тяжести течения заболевания, его влияния на повседневную жизнь женщины и своевременного назначения терапии.

Таким образом, болевой синдром, ассоциированный с НГЭ, имеет свои специфические патогенетические механизмы развития и является также недостаточно изученным на сегодняшний момент, в связи с чем необходимо разрабатывать альтернативные схемы эффективной патогенетически обоснованной терапии.

Качество жизни – это междисциплинарное понятие, которое было определено Всемирной организацией здравоохранения как восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они живут, в соответствии с целями, ожиданиями, нормами и заботами. Несомненно, женщины с эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом имеют более низкое качество жизни по сравнению с группой женщин с бессимптомным течением НГЭ [10]. Медикаментозная терапия и хирургическое лечение, направленные на уменьшение эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, приводят к улучшению качества жизни женщин с данным заболеванием [11].

Препаратами, назначаемыми для лечения эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, согласно клиническим рекомендациям «Эндометриоз» 2020 г., являются нестероидные противовоспалительные препараты, нейромодуляторы, гормональные препараты: прогестагены, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), левоноргестрелсодержащая внутриматочная спираль, даназол [12].

В настоящее время первой линией медикаментозной терапии больных НГЭ являются прогестагены [12]. Известно, что диенгест 2 мг обладает способностью снижать выраженность воспалительной реакции, активность матриксных металлопротеиназ, ароматазную активность, повышать апоптоз в эндометриозных очагах, тем самым уменьшая выраженность хронической боли и дисменореи [13]. У больных НГЭ через 6 мес от начала терапии диенгестом 2 мг отмечалось снижение выраженности дисменореи в 4,4 раза, тазовой боли – в 2,5 раза [13].

Перспективным направлением для повышения эффективности лечения генитального эндометриоза является включение в состав комбинированной терапии бовгиалуронидазы азоксимера. На основании результатов исследования было установлено, что у больных НГЭ сочетанное применение бовгиалуронидазы азоксимера с аГнРГ сопровождалось более выраженным уменьшением интенсивности болевого синдрома и более высокой частотой наступления беременности по сравнению с монотерапией аГнРГ [5].

Свечи вагинальные и ректальные бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза®) содержат фермент гиалуронидазу, конъюгированную с высокомолекулярным носителем (активированным производным N-оксида полиэтиленпиперазина). Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Бовгиалуронидазы азоксимера (в отличие от нативного фермента – гиалуронидазы) способен связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа – активаторы свободнорадикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена – и тем самым может подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Плейотропные свойства бовгиалуронидазы азоксимера (ферментативные, антиоксидантные, противовоспалительные) реализуются в выраженном противоспаечном действии [6]. Бовгиалуронидаза азоксимера имеет зарегистрированные показания для лечения различных заболеваний, в том числе спаечного процесса в малом тазу при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов и трубно-перитонеального бесплодия*.

В ряде клинических исследований у пациенток с различной степенью распространенности НГЭ и выраженностью спаечной болезни органов малого таза продемонстрирована

*Лонгидаза®, суппозитории вагинальные и ректальные 3000 МЕ (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Регистрационное удостоверение ЛСР-002940/07 от 01.10.2007 (дата переоформления 07.03.2018). Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cce0ed03-03ac-4644-a5de-9f50a5768dcf&t=

высокая эффективность применения ферментного средства с гиалуронидазной активностью в составе комбинированной терапии [6, 7]. На основании результатов проведенного иммунологического обследования в динамике было определено, что на фоне сочетанной терапии НГЭ (бовгиалуронидазы азоксимера с аГнРГ) в периферической крови снижался уровень провоспалительного цитокина интерлейкина-8 и хемокинов, участвующих в процессах фиброза – MIG, MCP-1, RANTES; также было отмечено повышение уровня IP-10 (антиангиогенного хемокина) по сравнению с его уровнем в группе женщин, получавших монотерапию аГнРГ [6]. Таким образом, применение ферментного препарата в составе комбинированной терапии эндометриоза сопровождается более эффективным по сравнению со стандартной схемой лечения (аГнРГ) уменьшением выраженности воспалительной реакции при эндометриозе, приводит к подавлению процессов неоангиогенеза и обладает протективным действием в отношении развития фиброзной ткани и спаечного процесса [6].

Следовательно, препараты с гиалуронидазной активностью могут быть использованы в клинической практике для консервативного лечения и профилактики спаечного процесса в малом тазу, вызванного воспалительными процессами [14]. Учитывая недостаточное количество публикаций, посвященных отдельным результатам эффективности применения антиаггезивных средств в отношении не только профилактики спаечной болезни, но и изменения выраженности болевого синдрома, необходимо проведение дальнейших исследований [15, 16].

Цель исследования – сравнить эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера в составе комплексной терапии больных НГЭ, включающей использование диеногеста 2 мг, по сравнению с монотерапией данным прогестагеном в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое неинтервенционное исследование оценки эффективности свечей, содержащих бовгиалуронидазу азоксимер, в составе комбинированной терапии НГЭ в условиях реальной клинической практики. Диагноз у всех больных был установлен интраоперационно и подтвержден результатами морфологического исследования. Ультразвуковое исследование органов малого таза в динамике (в качестве первичной инструментальной диагностики) выполнялось только пациенткам, у которых при проведении бимануального влагалищного исследования было отмечено увеличение придатков матки. Никаких дополнительных процедур, за исключением оценочных (неинвазивных) с использованием дневника пациентки и специальных шкал и опросников, в рамках исследования не проводилось. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами исследовательских центров: ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», ФГАОУ ВО РУДН, ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», ГБУЗ ЧОККВД, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Нижний Новгород».

В исследование были включены 149 пациенток репродуктивного возраста от 18 до 45 лет. Информированное добровольное согласие было получено от каждой пациентки до включения в исследование. В ходе него в зависимости от назначенной схемы терапии больные НГЭ были распределены на 2 группы. Первая группа пациенток (n=94) проходила комплексное лечение диеногестом 2 мг ежедневно не менее 6 мес per os в сочетании с суппозиториями, содержащими бовгиалуронидазу азоксимер (3000 ME), по 1 суппозиторию 1 раз в 3 дня 10 введений, а затем по 1 суппозиторию 1 раз

в 7 дней №17 в течение 120 дней. Вторая группа пациенток (n=55) получала диеногест 2 мг per os ежедневно не менее 6 мес. В ходе исследования проведена оценка выраженности эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, объема маточного кровотечения и качества жизни через 30, 90, 150 и 180 дней (на визитах 2, 4, 6, 7) относительно исходного значения (на визите 1) у пациенток обеих групп. Оценка выраженности болевого синдрома у больных НГЭ проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), шкалы Бибероглу и Бермана. Оценка интенсивности маточного кровотечения определялась на основании шкалы Мэнсфилда-Водэ-Йоргенсена. Оценку качества жизни проводили согласно опроснику SF-36. Критериями исключения были: период до менархе или после менопаузы, аденомиоз, аменорея, планируемое хирургическое лечение во время проведения исследования, гормональная терапия эндометриоза или применение ингибиторов ароматазы в течение 16 нед до визита 1, ежедневное использование обезболивающих препаратов в течение 7 последовательных дней и более в связи с любыми другими причинами, кроме эндометриоза, участие в клинических исследованиях медицинских препаратов менее чем за 30 дней до первого визита.

Оценка состояния общесоматического здоровья проводилась на протяжении всего исследования. Сбор жалоб и нежелательных явлений проводился на всех визитах и вне временной привязки к ним с помощью дневников наблюдения, которые выдавались пациенткам на первом визите. О серьезных нежелательных явлениях пациентки сообщали по времени их возникновения, эти явления регистрировались врачами-наблюдателями.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных статистических программ R (R Core Team, 2019). Для переменных, представленных в виде качественных и порядковых показателей, были рассчитаны абсолютные (n) и относительные (%) частоты для каждой категории, а также 95% доверительный интервал (ДИ). В начале статистического анализа была выполнена проверка однородности групп по основным исходным показателям. Для количественных показателей выполняли сравнение групп при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах посредством критерия Шапиро-Уилка. Для категориальных показателей сравнение групп проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). В случае если в любой из ячеек таблицы сопряженности ожидаемые частоты оказывались меньше 5, для сравнения применяли точный критерий Фишера. При применении критерия Пирсона в случае дихотомических (бинарных) переменных использовалась поправка Йетса (поправка на непрерывность). Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток в 1 и 2-й группах был сопоставим и составил $34,94 \pm 5,26$ и $36,27 \pm 6,20$ года соответственно. Антропометрические данные также были сопоставимы в обеих группах (табл. 1). Все пациентки принадлежали к европеоидной расе.

У пациенток из группы, получавшей комбинированную терапию с включением бовгиалуронидазы азоксимера, медиана снижения выраженности тазовой боли по ВАШ через 30 дней от начала лечения составила $-4,00$ ($-6,25$ – $-2,00$), в группе монотерапии диеногестом 2 мг – $-3,00$ ($-4,75$ – $-2,00$). Межгрупповое различие имело выраженную тенденцию к статистической значимости ($p=0,051$) в пользу комбинированного

Таблица 1. Демографические и антропометрические характеристики пациенток					
Table 1. Demographic and anthropometric characteristics of patients					
Группа	Параметр	Возраст, лет	Масса тела, кг	Рост, см	Индекс массы тела, кг/м ²
Диеногест + бовгиалуронидаза азоксимер	n	94	94	94	94
	M	34,94	63,24	166,19	22,87
	CO	5,26	11,93	5,26	4,09
	95% ДИ	33,86–36,01	60,80–65,68	165,12–167,27	22,03–23,71
	мин. – макс.	23,00–46,00	43,00–109,00	153,00–183,00	15,90–40,00
	Me	35,00	61,50	167,00	22,30
	Q1–Q3	32,00–39,00	54,70–69,00	164,00–169,00	20,22–24,40
Диеногест	n	55	55	55	55
	M	36,27	63,07	166,00	22,91
	CO	6,20	9,32	5,71	3,38
	95% ДИ	34,60–37,95	60,55–65,58	164,46–167,54	21,99–23,82
	мин. – макс.	21,00–50,00	45,00–87,00	152,00–180,00	16,30–32,50
	Me	36,00	62,30	167,00	22,10
	Q1–Q3	32,00–40,50	57,00–69,00	163,50–169,00	20,65–25,55
p (между группами)		0,164	0,694	0,978	0,641

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: M – среднее арифметическое, CO – стандартное отклонение, Me – медиана, Q1–Q3 – межквартильный диапазон.

Таблица 2. Изменение выраженности тазовой боли по ВАШ через 30 дней						
Table 2. Changes in the severity of pelvic pain using Visual Analogue Scale (VAS) after 30 days						
Визит	Параметр	Диеногест + бовгиалуронидаза азоксимер	Диеногест	Сравнение	Разница	95% ДИ
Визит 2 – визит 1	n	92	54	0,051	-3,047	-5,300 – -0,794
	M	-6,88	-3,83			
	CO	9,31	4,38			
	95% ДИ	-8,81–-4,95	-5,03–-2,64			
	мин. – макс.	-45,00–1,00	-30,00–0,00			
	Me	-4,00	-3,00			
	Q1–Q3	-6,25–-2,00	-4,75–-2,00			

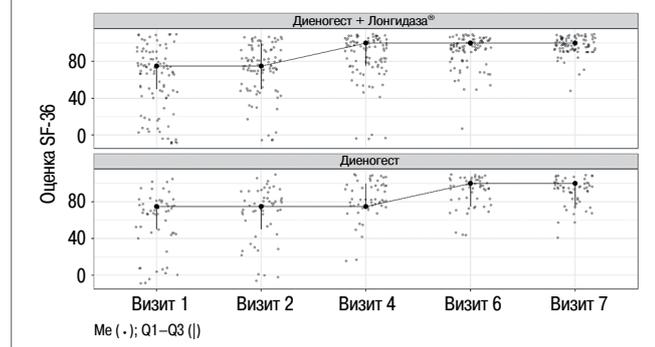
Таблица 3. Показатели выраженности тазовой боли по ВАШ						
Table 3. Indicators of the pelvic pain severity based on the VAS						
Группа	Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 4	Визит 6	Визит 7
Диеногест + бовгиалуронидаза азоксимер	n	94	94	94	94	93
	M	45,77	39,03	27,43	23,40	21,02
	CO	9,99	10,40	15,40	15,76	15,39
	95% ДИ	43,72–47,81	36,90–41,16	24,27–30,58	20,18–26,63	17,85–24,19
	мин. – макс.	33,00–76,00	10,00–68,00	0,00–60,00	0,00–53,00	0,00–53,00
	Me	42,50	37,00	28,50	24,00	22,00
	Q1–Q3	38,00–52,00	33,00–46,50	20,00–34,00	10,00–30,00	10,00–27,00
	p (с начальным уровнем)			<0,001*	<0,001*	<0,001*
Диеногест	n	55	54	54	54	54
	M	42,82	39,15	28,94	21,13	18,54
	CO	10,60	9,31	11,32	13,55	13,27
	95% ДИ	39,95–45,68	36,61–41,69	25,85–32,04	17,43–24,83	14,92–22,16
	мин. – макс.	32,00–70,00	25,00–67,00	6,00–58,00	0,00–51,00	0,00–45,00
	Me	38,00	36,00	30,00	26,50	25,00
	Q1–Q3	35,50–45,00	33,25–40,75	25,00–33,00	7,00–29,00	0,00–27,00
	p (с начальным уровнем)			<0,001*	<0,001*	<0,001*
p (между группами)		0,015*	0,902	0,357	0,906	0,795

*Статистически значимое различие.

Таблица 4. Показатели выраженности тазовой боли по шкале Бибероглу и Бермана**Table 4. Indicators of the pelvic pain severity based on the Biberoglu and Berman scale**

Группа	Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 4	Визит 6	Визит 7
Диеногест + бовгиалуронидаза азоксимер	n	93	93	94	94	93
	M	7,33	5,38	3,62	2,54	1,95
	CO	2,52	2,82	2,54	2,48	2,33
	95% ДИ	6,82–7,85	4,80–5,96	3,10–4,14	2,03–3,05	1,47–2,43
	мин. – макс.	2,00–15,00	1,00–15,00	0,00–11,00	0,00–10,00	0,00–10,00
	Me	7,00	5,00	3,00	2,00	1,00
	Q1–Q3	6,00–9,00	4,00–7,00	2,00–4,00	1,00–3,00	1,00–2,00
<i>p</i> (с начальным уровнем)			<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Диеногест	n	55	54	54	54	54
	M	6,76	5,26	3,50	2,30	1,61
	CO	3,02	2,93	1,95	1,04	0,92
	95% ДИ	5,95–7,58	4,46–6,06	2,97–4,03	2,01–2,58	1,36–1,86
	мин. – макс.	2,00–15,00	1,00–15,00	1,00–11,00	0,00–5,00	0,00–3,00
	Me	6,00	4,50	3,00	2,00	1,50
	Q1–Q3	5,00–8,50	3,00–7,00	2,25–4,00	1,25–3,00	1,00–2,00
<i>p</i> (с начальным уровнем)			<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<i>p</i> (между группами)		0,096	0,826	0,526	0,144	0,263

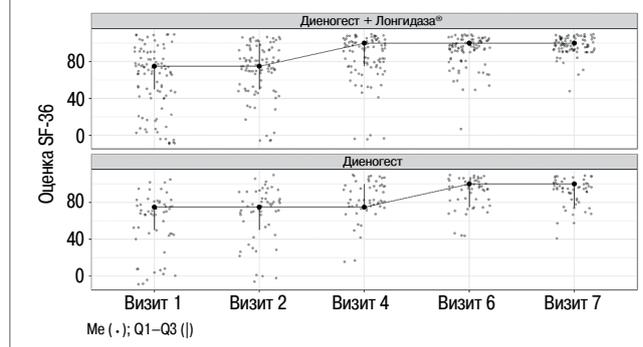
*Статистически значимое различие.

Рис. 1. Динамика показателя «Физическое функционирование» по опроснику SF-36.**Fig. 1. Dynamics of indicator of "Physical functioning" according to the SF-36 Questionnaire**

лечения (табл. 2). Среднее снижение показателя интенсивности болевого синдрома также было намного более выраженным у пациенток, получавших сочетанную терапию диеногестом с бовгиалуронидазой азоксимером (-6,88 [9,31] против -3,83 [4,38]). Различий по результатам дисперсионного анализа в зависимости от центра, где проводилось исследование, подтверждено не было.

На визитах 2, 4, 6 и 7 в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по ВАШ относительно исходного уровня, при этом межгрупповые различия отсутствовали на протяжении всего лечения (табл. 3). Однако необходимо отметить, что исходно (на визите 1) выраженность боли по ВАШ у пациенток из группы, получавшей монотерапию диеногестом, была значимо ниже, чем в группе комбинированной терапии: медианы составили 38,00 (35,50–45,00) и 42,50 (38,00–52,00) соответственно.

На визитах 2, 4, 6 и 7 в обеих группах отмечалось статистически значимое снижение выраженности боли по шкале Бибероглу и Бермана относительно исходного уровня, при этом межгрупповые различия отсутствовали на протяжении всего лечения (табл. 4).

Рис. 2. Динамика показателя «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» по опроснику SF-36.**Fig. 2. Dynamics of indicator "Physical role functioning" according to the SF-36 Questionnaire.**

При оценке качества жизни уже со второго визита у пациенток обеих групп отмечалось статистически значимое улучшение балла по всем оцениваемым параметрам шкалы качества жизни SF-36. Межгрупповые статистически значимые различия были выявлены нами на визитах 6 и 7. На визите 6 медиана балла по шкале «Физическое функционирование» в группе комбинированной терапии составила 95,00 (95,00–100,00), в группе монотерапии – 95,00 (95,00–95,00); $p=0,043$ (рис. 1). Кроме того, на визите 6 отметили статистически значимо лучший балл в группе комбинированной терапии по шкале «Интенсивность боли»: 90,00 (67,50–90,00) против 77,50 (67,50–90,00). Значимое межгрупповое различие по этому параметру сохранялось также на визите 7 и составило 90,00 (90,00–90,00) против 80,00 (77,50–90,00); $p=0,004$ (рис. 2). Помимо этого на визите 7 в группе, получавшей диеногест совместно с бовгиалуронидазой азоксимером, был отмечен значимо ($p=0,002$) лучший балл по шкале «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (рис. 3): 100,00 (100,00–100,00) против 100,00 (75,00–100,00).

Отмечено, что комбинированная терапия хорошо переносится пациентками, серьезных нежелательных явлений ни в одной группе зарегистрировано не было.

Межгруппового значимого различия по изменению объема маточного кровотечения или его длительности относительно исходного значения не было отмечено ни на одном из проанализированных визитов ($p > 0,05$).

В исследовании участвовали пациентки с НГЭ, у которых оперативные вмешательства по поводу заболевания выполнялись в срок от 10 лет до 2 нед до включения в исследование. С учетом того, что эндометриоз является хроническим, рецидивирующим заболеванием, у данных пациенток возможно наличие рецидива. При бимануальном влагалищном исследовании на визите 1 одностороннее увеличение размеров придатков матки было зарегистрировано у 9 (9,68%) пациенток из группы, получавшей комбинированную терапию, и у 12 (21,82%) больных из группы монотерапии диеногестом (межгрупповое различие $p = 0,072$). У данных пациенток при проведении ультразвукового исследования органов малого таза были диагностированы кисты яичников, не превышающие в диаметре 3–3,5 см, с характерными для эндометриом признаками. На фоне проводимой терапии в обеих группах частота выявления данных образований уменьшалась, и к концу исследования кисты яичников были определены у 6 (6,52%) пациенток, получавших комбинированную терапию, и у 10 (18,52%) пациенток из группы, получавшей диеногест 2 мг (межгрупповое различие $p = 0,049$). Следует отметить, что увеличения размеров кист в динамике не наблюдалось ни у одной больной.

На фоне комбинированной терапии также было отмечено уменьшение доли пациенток с уплотнением (эндометриодным инфильтратом) в ретроцервикальной области. Количество больных с такой находкой на визите 1 составляло 10 (10,75%), а на фоне сочетанной терапии с включением бовгиалуронидазы азоксимера к визитам 6 и 7 показатель снизился до 2 (2,15%) и 0 (0,00%) соответственно ($p = 0,008$ и $p = 0,002$ соответственно). В группе монотерапии диеногестом выявили только 1 пациентку (1,82%) с эндометриодным инфильтратом ретроцервикальной области на визите 1, к визиту 7 доля пациенток в этой группе с таким образованием оставалась на прежнем уровне (1,82%).

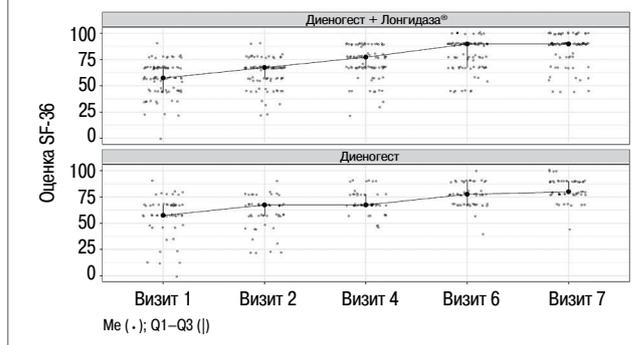
На фоне проводимого лечения было отмечено значимое снижение доли пациенток, у которых отмечалась болезненность при проведении вагинального исследования. На визите 1 доля пациенток с таким симптомом в группе комбинированной терапии составила 29 (31,18%), в группе монотерапии прогестагеном – 7 (12,73%, межгрупповое различие $p = 0,020$), на визите 2 – 23 (25,84%) и 5 (9,26%) соответственно (межгрупповое различие $p = 0,027$), на визите 4 – 6 (6,67%) и 3 (5,56%) соответственно (значимое снижение в обеих группах относительно исходного значения: $p < 0,001$ и $p = 0,046$, отсутствие межгруппового различия), на визитах 5 и 6 – значимое снижение в обеих группах при отсутствии межгруппового различия.

Обсуждение

НГЭ является заболеванием, сопровождающимся образованием спаечного процесса в полости малого таза. Так, согласно пересмотренной классификации Американского общества по репродуктивной медицине (rASRM), спаечная болезнь является одним из критериев определения степени распространенности НГЭ. При этом существует прямая корреляционная связь между тяжестью спаечной болезни полости малого таза и степенью распространенности НГЭ с образованием спаек в 100% случаев при 4-й степени распространенности НГЭ [17]. Рецидивирующий характер заболевания повышает риски повторных операций, что ассоциировано с образованием спаечного процесса и на-

Рис. 3. Динамика показателя «Интенсивность боли» по опроснику SF-36.

Fig. 3. Dynamics of indicator "Pain intensity" according to the SF-36 Questionnaire.



рушением расположения и функции органов [18]. Согласно мнению В. Krämer и соавт. (2021 г.), после хирургического вмешательства по поводу НГЭ формирование спаек наблюдается до 90% случаев, что, соответственно, обосновывает разработку мер, направленных на профилактику спаечного процесса [19]. Существует множество осложнений эндометриоз-ассоциированного спаечного процесса: бесплодие, диспареуния, ХТБ, кишечная непроходимость и констипация [20]. Учитывая связь между развитием НГЭ и спаечной болезнью, необходимо проводить комплексную терапию данных заболеваний [21].

Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром, частота встречаемости которого достигает 80%, может проявляться дисменореей, диспареунией, дисхезией, дизурией, а также диффузной тазовой болью, не связанной с менструацией [22]. Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения НГЭ, приводящего к устранению болевого синдрома, известно, что ХТБ может вновь возникать в течение года после удаления очагов эндометриоза [8]. В рутинной практике врача акушера-гинеколога оценка выраженности болевого синдрома у женщин выполняется с помощью ВАШ, причем степень выраженности боли определяет сама пациентка путем обозначения разделительной отметки на отрезке шкалы длиной 10 см. Для объективизации оценки болевого синдрома в нашем исследовании также использована шкала Бибероглу и Бермана, с помощью которой врач оценивает степень выраженности дисменореи, диспареунии, ХТБ, не связанной с менструацией, а также оценку болезненности и статической гипералгезии у пациентки при гинекологическом обследовании. С целью более детальной характеристики болевого синдрома и его влияния также необходимо проводить оценку качества жизни женщин с помощью опросника SF-36, который состоит из 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье.

Спаечный процесс – наиболее частое осложнение после хирургического лечения, приводящее к возникновению ХТБ [23]. Следовательно, профилактика спаечного процесса является одним из важных направлений комбинированной терапии НГЭ. Так, рабочей группой Европейского общества по гинекологической эндоскопии были опубликованы рекомендации по применению антиадгезивных средств с целью профилактики спаечной болезни, ассоциированной с НГЭ [24]. В нашем исследовании у пациенток, получавших комбинированную терапию НГЭ, была отмечена выраженная

тенденция к статистически более значимому снижению интенсивности газовой боли по ВАШ через 30 дней от момента начала лечения, чем в группе монотерапии диеногестом 2 мг ($p=0,051$).

В настоящий момент известно, что наличие эндометриоз-ассоциированного спаечного процесса снижает качество жизни женщины, приводя к ментальным и социальным нарушениям в виде усталости, отсутствия заинтересованности в работе, негативного представления о себе, пессимизма, чувства собственной бесполезности [25]. В нашем исследовании пациентки имели положительную динамику по всем показателям оцененного с помощью опросника SF-36 качества жизни на фоне проводимого лечения: динамика наблюдалась как в группе, получавшей монотерапию диеногестом, так и в группе комбинированной терапии с включением препарата, содержащего в составе бовгиалуридазу азоксимер. На фоне комбинированной терапии отмечалось более значимое улучшение качества жизни больных НГЭ на основании таких показателей опросника SF-36, как «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли», что может быть связано с дополнительным противовоспалительным и противовоспалительным эффектом бовгиалуридазы азоксимера.

Кроме того, на фоне комбинированного лечения отмечалось уменьшение доли пациенток как с эндометриозными инфильтратами в ретроцервикальной области, так и с эндометриозными кистами (при сравнении с группой монотерапии диеногестом), что может косвенно свидетельствовать о более высокой эффективности проводимой комбинированной терапии, поскольку изменение данных показателей отражает уменьшение выраженности воспалительной реакции, ассоциированной с эндометриозом, и сопутствующего воспалению спаечного процесса (в области органов малого таза).

Заключение

Таким образом, на основании результатов многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования (ISLAND) установлено, что применение бовгиалуридазы азоксимера в сочетании с диеногестом 2 мг повышает общую эффективность терапии НГЭ и сопровождается более выраженным снижением интенсивности газовой боли, значимым улучшением качества жизни пациенток и уменьшением воспалительных и спаечных процессов в малом тазу по сравнению с монотерапией диеногестом 2 мг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Сбор и обработка материала – М.И. Ярмолинская, В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, И.Н. Коротких, О.Р. Зиганшин, Н.А. Еремина, В.В. Хобец; написание текста – М.И. Ярмолинская, В.В. Хобец; редактирование – М.И. Ярмолинская.

Authors' contribution. Collection and processing of the material – M.I. Yarmolinskaya, V.E. Radzinsky, M.R. Orazov, I.N. Korotkikh, O.R. Ziganshin, N.A. Eremina, V.V. Khobets. Text – M.I. Yarmolinskaya, V.V. Khobets. Editing – M.I. Yarmolinskaya.

Литература/References

1. Медикаментозная терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы: руководство для врачей. Под ред. М.И. Ярмолинской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Drug therapy for genital endometriosis: realities and prospects: a guide for doctors. Ed. M.I. Yarmolinskaya. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017 [Yarmolinskaya M.I., Ajlamazyan E.K. Genital endometriosis. Different facets of the problem. Saint Petersburg: Eko-Vektor, 2017 (in Russian)].
3. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, et al. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(1):1-10.
4. Greene AD, Lang SA, Kendzierski JA, et al. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction.* 2016;152(3):R63-R78.
5. Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, et al. Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(4):415-21.
6. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю., и др. Эффективность применения протеолитического препарата Лонгидаза в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом. *Иммунология.* 2015;36(2):116-21 [Yarmolinskaya M.I., Selkov S.A., Manuilova T.Yu, et al. The efficacy of the proteolytic medication Longidaza in combined treatment of adhesions in patients with genital endometriosis. *Immunologiya.* 2015;36(2):116-21 (in Russian)].
7. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе. *Фарматека.* 2012;4:48-51 [Smirnova LE, Umakhanova MM, Torchinov AM. Effektivnost' primeneniya Longidazy v kompleksnoy terapii spayechnoy bolezni organov malogo taza pri endometrioze. *Farmateka.* 2012;4:48-51 (in Russian)].
8. Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:590823.
9. Shrikhande A, Ullger C, Seko K, et al. A physiatrist's understanding and application of the current literature on chronic pelvic pain: a narrative review. *Pain Rep.* 2021;6(3):e949.
10. Facchin F, Giussy B, Saita E, et al. Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2015;36(4):135-41.
11. Koliba P, Kužel D, Fanta M. Endometrióza a kvalita života [Endometriosis and quality of life]. *Ceska Gynekol.* 2017;82(5):411-8.
12. Адамян Л.А., Андреева Е.И., Абсарова Ю.С., и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2020 [Adamyan LA, Andreyeva EI, Absatarova YuS, et al. Endometrioz. Klinicheskkiye rekomendatsii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF. 2020 (in Russian)].
13. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2017;23(1):70-9 [Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. *Problemy reprodukcii.* 2017;23(1):70-9 (in Russian)].
14. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., и др. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al. Gynecology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)].
15. Ahmad G, Kim K, Thompson M, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;3(3):CD000475.
16. Ahmad G, Thompson M, Kim K, et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD001298.
17. Hao M, Zhao WH, Wang YH, et al. Correlation between pelvic adhesions and pain symptoms of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009;44(5):333-6.
18. Wallwiener M, Brölmann H, Koninckx PR, et al. Adhesions after abdominal, pelvic and intra-uterine surgery and their prevention. *Gynecol Surg.* 2012;9(4):465-6.

19. Krämer B, Andress J, Neis F, et al. Adhesion prevention after endometriosis surgery – results of a randomized, controlled clinical trial with second-look laparoscopy. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(6):2133-43.
20. Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(44):769-75.
21. Lundorff P, Brölmann H, Koninckx PR, et al. Predicting formation of adhesions after gynaecological surgery: development of a risk score. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):931-8.
22. Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, et al. Endometriosis: current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology. *J Transl Med.* 2020;18(1):311.
23. Torres-De La Roche LA, Campo R, Devassy R, et al. Adhesions and Anti-Adhesion Systems Highlights. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019;11(2):137-49.
24. DeWilde RL, Bakkum EA, Brölmann H, et al. Consensus recommendations on adhesions (version 2014) for the ESGE Adhesions Research Working Group (European Society for Gynecological Endoscopy): an expert opinion. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(3):581-2.
25. Kumar A, Gupta V, Maurya A. Mental health and quality of life in chronic pelvic pain and endometriosis patients. *J Proj Psychol Ment Health.* 2010;17(2):153-7.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Комплексная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин с избыточной массой тела и ожирением с применением миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1

А.В. Соловьева^{✉1}, И.Ф. Фаткуллин², А.Р. Ахметгалиев², Е.А. Винокурова³, Е.Ю. Алейникова¹, О.А. Кузнецова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Аннотация

Обоснование. Аномальные маточные кровотечения (АМК) в репродуктивном возрасте встречаются у 1/3 женщин и имеют значительное отрицательное влияние: вызывают анемию, нарушение социальной адаптации и неблагоприятно воздействуют на выполнение профессиональных обязанностей. Нередко причиной АМК-О (овуляторной дисфункции) являются избыточная масса тела (МТ) и ожирение (особенно висцеральное). Наиболее эффективным методом восстановления менструального цикла (МЦ) при ожирении является редукция МТ. Имеются данные о том, что комбинация инозитолов – миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ) имела хорошие результаты в отношении потери МТ, частоты овуляции и наступления беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Цель. Изучить влияние МИ и ДХИ в соотношении 5:1 в сочетании с диетой и физическими нагрузками на регуляцию МЦ у женщин с избыточной МТ и ожирением. **Материалы и методы.** На базе клиник Москвы, Казани и Тюмени на протяжении 2020–2021 гг. провели описательное исследование оценки эффективности модификации образа жизни (диета и физические нагрузки) с включением в качестве нутритивной поддержки комбинации 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ (соотношение 5:1) у 353 женщин репродуктивного возраста с АМК-О, избыточной МТ или ожирением на протяжении 2–4 мес. Критерии эффективности: регулярность МЦ, динамика индекса МТ, окружности талии (ОТ), уровня глюкозы в сыворотке крови, свободного тестостерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона. **Результаты.** Модификация образа жизни с включением комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 способствовала значительному укорочению МЦ до его физиологических параметров – средняя продолжительность 31±12,04 дня (на 1-м визите 44±19,51; $p=0,001$), уменьшению частоты обильных кровянистых выделений в 2,57 раза ($p=0,001$), увеличению частоты умеренных кровянистых выделений в 1,62 раза ($p=0,001$), повышению доли пациенток с регулярным МЦ в 2,69 раза ($p=0,001$). Это сопровождалось также снижением МТ (-3 кг; $p=0,001$), уменьшением ОТ (-2,5 см; $p=0,001$). Лабораторные тесты показали уменьшение содержания глюкозы в сыворотке крови (-1,3 ммоль/л; $p<0,05$), свободного тестостерона (-0,4 пг/л; $p<0,05$), лютеинизирующего гормона (-0,8 мМЕ/мл; $p<0,05$), увеличение уровня фолликулостимулирующего гормона (+0,1 мМЕ/мл; $p<0,05$).

Заключение. Результаты исследования (снижение МТ, уменьшение индекса МТ, ОТ, а также нормализация МЦ; $p<0,05$) позволяют рекомендовать женщинам с ожирением и избыточной МТ, страдающим АМК-О, средство Дикироген, содержащее МИ и ДХИ в соотношении 5:1, в качестве нутритивной поддержки в дополнение к модификации образа жизни.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, избыточная масса тела, ожирение, миоинозитол, D-хироинозитол, Дикироген

Для цитирования: Соловьева А.В., Фаткуллин И.Ф., Ахметгалиев А.Р., Винокурова Е.А., Алейникова Е.Ю., Кузнецова О.А. Комплексная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин с избыточной массой тела и ожирением с применением миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1. Гинекология. 2021; 23 (5): 402–406. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201200

Введение

Аномальные маточные кровотечения (АМК) в репродуктивном возрасте значительно влияют на здоровье женщин и встречаются с частотой до 30% случаев [1].

Традиционно АМК определяется как кровотечение свыше 80 мл в течение одного менструального цикла (МЦ) при объективном измерении [2, 3]. Однако диагноз АМК обыч-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Соловьева Алина Викторовна** – д-р мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: av_soloveva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6711-1563

Фаткуллин Ильдар Фаридович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: fatkullin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9673-9077

Ахметгалиев Артур Ринатович – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: ahmetgaliev.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-3415

Винокурова Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО ТГМУ. E-mail: vinokurovaelena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6779-7566

Алейникова Екатерина Юрьевна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ketall@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1434-0386

Кузнецова Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: koa.15@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7093-877X

✉ **Alina V. Solovyeva** – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: av_soloveva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6711-1563

Ildar F. Fatkullin – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: fatkullin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9673-9077

Artur R. Akhmetgaliev – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: ahmetgaliev.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-3415

Elena A. Vinokurova – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University. E-mail: vinokurovaelena@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6779-7566

Ekaterina Yu. Aleynikova – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia. E-mail: ketall@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1434-0386

Olga A. Kuznetsova – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: koa.15@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7093-877X

Comprehensive therapy with myoinositol and D-chiroinositol in a 5:1 ratio for abnormal uterine bleeding in overweight and obese women

Alina V. Solovyeva^{✉1}, Ildar F. Fatkullin², Artur R. Akhmetgaliev², Elena A. Vinokurova³, Ekaterina Yu. Aleynikova¹, Olga A. Kuznetsova¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Abstract

Background. Abnormal uterine bleeding (AUB) occurs in one-third of women of reproductive age and has a significant impact on women's lives, causing anemia, impaired social adaptation and professional activity.

AUB-O (ovulatory dysfunction) is often caused by an excessive body mass (BM) and obesity (especially visceral). The most effective option for restoring menstrual cycle (MC) in obese women is BM reduction. There is evidence that the combination of inositols – myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI) – has a beneficial effect on BM loss, ovulation frequency and getting pregnant in women with polycystic ovary syndrome.

Aim. To study the effect of MI and DCI in a 5:1 ratio in combination with diet and exercise on the regulation of MC in overweight and obese women.

Materials and methods. The study has been conducted in clinics of Moscow, Kazan and Tyumen for 2020–2021. It is a descriptive study assessing an efficacy of lifestyle modification (diet and exercise) plus a nutritional support with a combination of 1000 mg MI and 200 mg DCI (ratio 5:1) for 2–4 months in 353 women of reproductive age with AMK-O and overweight or obesity. Efficacy criteria include: MC regularity, BM index (BMI), waist circumference (WC), levels of serum glucose, free testosterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone.

Results. The study showed a significant shortening of MC to its physiological duration – 31 ± 12.04 days (vs 44 ± 19.51 days at the 1st visit; $p=0.001$), a decrease in the rate of heavy bloody vaginal discharge by 2.57 times ($p=0.001$), an increase in the rate of moderate bloody vaginal discharge by 1.62 times ($p=0.001$), an increase in the proportion of patients with regular MC by 2.69 times ($p=0.001$). These changes were accompanied by a decrease in BM (-3 kg; $p=0.001$), a decrease in WC (-2.5 cm; $p=0.001$). Laboratory tests revealed a decrease in serum glucose (-1.3 mmol/L; $p<0.05$), free testosterone (-0.4 pg/L; $p<0.05$), luteinizing hormone (-0.8 mIU/ml; $p<0.05$), and an increase in follicle-stimulating hormone ($+0.1$ mIU/ml; $p<0.05$) levels.

Conclusion. The results obtained (a decrease in BM, a decrease in BMI, WC, as well as MC restoration; $p<0.05$) make it possible to recommend Dikirogen containing MI and DCI in a 5:1 ratio as a part of comprehensive therapy for overweight and obese women with AUB-O.

Key words: abnormal uterine bleeding, overweight, obesity, myoinositol, D-chiroinositol, Dikirogen

For citation: Solovyeva AV, Fatkullin IF, Akhmetgaliev AR, Vinokurova EA, Aleynikova EYu, Kuznetsova OA. Comprehensive therapy with myoinositol and D-chiroinositol in a 5:1 ratio for abnormal uterine bleeding in overweight and obese women. *Gynecology*. 2021; 23 (5): 402–406. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201200

но основан на личном восприятии объема менструальной кровопотери и его отрицательном влиянии на повседневную жизнь: ограничение двигательной активности, повседневной деятельности, профессиональных функций и социальных взаимодействий [4, 5].

АМК бывает как при овуляторном, так и ановуляторном циклах. АМК на фоне овуляторного цикла характеризуется обильными, регулярными менструальными кровотечениями, возникающими между 21 и 32-м днями, тогда как в ановуляторных циклах обильное, часто продолжительное кровотечение происходит с интервалом 35 и более дней [6]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что около 1/2 больных женщин не обращаются за медицинской помощью, даже если она доступна. Анемизация женщин с АМК и нарушения здоровья (усталость, вялость, одышка при физической нагрузке) значительно снижают производительность труда, нарушают нормальную повседневную жизнь и влияют на социальное и эмоциональное благополучие женщин [7, 8].

В 2011 г., признавая назревшую необходимость, Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) опубликовала классификацию PALM-COEIN и клинические рекомендации с целью оказания помощи клиницистам в установлении диагноза, диагностических мероприятий и терапии АМК в репродуктивном возрасте [9]. В 2018 г. представили изменения в системе PALM-COEIN [1] но, по мнению ряда исследователей, нынешнее понимание механизмов менструальных кровотечений, а также многих патологических процессов АМК является неполным. Любой процесс, который нарушает нормальную эндокринную, паракринную или гемостатическую функции эндометрия, а также любое вмешательство в сократительную способность миометрия может вызвать АМК [7]. По мнению ряда авторов,

функциональные нарушения, в том числе и овуляторная дисфункция, являются самой частой причиной АМК и составляют 76% случаев [10]. Нередко к ановуляции и нарушениям МЦ приводят синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, избыточная масса тела (МТ), ожирение, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы. Все более распространенным заболеванием, которое нарушает нормальное гормональное равновесие в эндометрии, является ожирение [11], наибольшее неблагоприятное влияние имеет висцеральное отложение жира (на талии) [12]. Превращение андростендиона, секретлируемого надпочечниками, в эстрон ароматазой в жировой ткани обеспечивает важный источник дополнительного эстрогена для эндометрия [13, 14]. Это приводит к чрезмерному росту эндометрия, обусловленному эстрогенами, и часто вызывает АМК, связанные с отторжением гиперплазированной функционального слоя. Наиболее эффективным методом восстановления МЦ при ожирении является редукция МТ. Недавно показано, что комбинация инозитолов – миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ) имела хорошие результаты в отношении потери МТ, увеличения частоты овуляции и наступления беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников (ожирением, ановуляцией и гиперандрогемией) [15]. МИ и ДХИ являются вторичными мессенджерами, передающими сигналы от рецепторов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и инсулина, т.е. участвуют в регуляции действия половых гормонов и инсулина [16, 17].

Дополнительное свойство инозитолов – влияние на синтез грелина, что способствует снижению аппетита [17]. Кроме того, при пероральном применении инозитолы хорошо переносятся [18, 19] и практически не имеют побочных эффектов.

Таблица 1. Результаты сравнительного изменения МТ, ИМТ, ОТ по отношению к исходному

Table 1. Results of comparative changes in body mass, body mass index, waist circumference vs their baseline values

Визит		Изменение параметра	Wilcoxon Matched Pairs Test, p
1-й	2-й		
МТ, кг			
83 (±12,22)	80 (±11,98)	-3,0	0,001
ИМТ, кг/м²			
30,39 (±4,16)	29,06 (±4,2)	-1,33	0,001
ОТ, см			
90 (±12,09)	87,5 (±10,79)	-2,5	0,001

Таблица 2. Результаты сравнительного изменения параметров МЦ по отношению к исходному

Table 2. Results of comparative changes in menstrual cycle parameters vs their baseline values

Параметры МЦ	Визиты		Wilcoxon Matched Pairs Test, p
	1-й	2-й	
Регулярный, n (%)	109 (30,88)	293 (83)	0,001
Средняя продолжительность, дни	44±19,51	31±12,04	0,001
<i>Характер кровянистых выделений, %</i>			
Обильные	87 (24,65)	34 (9,6)	0,001
Умеренные	193 (54,67)	296 (83,9)	0,001
Скудные	68 (19,26)	18 (5,1)	0,001

С целью изучения влияния МИ и ДХИ в соотношении 5:1 в сочетании с диетой и физическими нагрузками на регуляцию МЦ у женщин с избыточной МТ и ожирением на базе клиник Москвы, Казани и Тюмени на протяжении 2020–2021 гг. провели наблюдательное описательное исследование. Под наблюдением находились 353 женщины.

Критерии включения: АМК-О (овуляторная дисфункция); избыточная МТ или ожирение; окружность талии (ОТ) более 80 см; отсутствие приема гормональных препаратов в течение 3 мес до включения в исследование; отсутствие заболеваний, требующих хирургического лечения; отсутствие заболеваний, требующих систематического приема лекарственных препаратов.

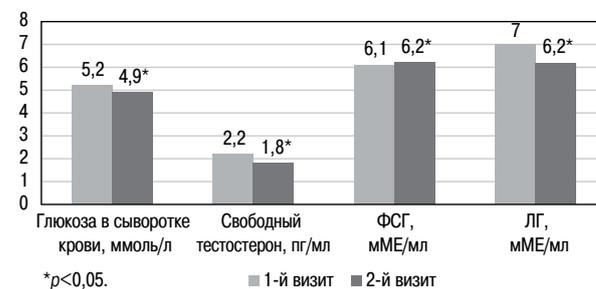
Критерии эффективности: регулярность МЦ, индекс МТ (ИМТ), ОТ, уровень глюкозы в сыворотке крови, уровень свободного тестостерона, ФСГ, ЛГ.

Всем женщинам в качестве 1-й линии терапии рекомендовали модификацию образа жизни – физические упражнения и правильное питание (на основании представленных дневников питания). В качестве нутритивной поддержки рекомендована комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1 (Дикироген, производство Pizeta Pharma, номер свидетельства о государственной регистрации RU.77.99.88.003.R.003252.09.19, содержащий 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ) по схеме: по 1 пакету 2 раза в день после приема пищи, предварительно разбавляя пакетик в 1/2 стакана воды. В состав Дикирогена входит также 200 мкг фолиевой кислоты и 5 мг марганца в форме органической соли – марганца пидолата (в связи с тем, что фолиевая кислота и марганец являются синергистами инозитолов) [17].

При первичном обследовании и на протяжении приема комбинации МИ и ДХИ (в соотношении 5:1) у женщины оценивали: МТ, рост, ИМТ, ОТ, характеристики МЦ (длительность менструальных выделений, объем кровопотери, регулярность, продолжительность). Лабораторные методы исследования включали определение в сыворотке крови

Рис. 1. Результаты сравнительного анализа лабораторных показателей содержания глюкозы натощак, свободного тестостерона, ФСГ, ЛГ в сыворотке крови.

Fig. 1. Results of a comparative analysis of serum fasting glucose, free testosterone, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone levels.



глюкозы натощак, а также на 2–5-й день МЦ – ФСГ, ЛГ, свободного тестостерона. Через 2–4 мес после первичного осмотра запланировали 2-й визит.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics V.16. Оценку достоверности определяли тестом Уилкоксона для непараметрических показателей.

Результаты и обсуждение

При анализе антропометрических параметров 353 женщин с АМК установлено, что медиана (Me) возраста пациенток составляла 31 (±5,213) год при минимальном возрасте 18 лет и максимальном 46 лет.

МТ женщин в среднем составила 83 (±12,22) кг при минимальной массе 58 кг и максимальной 138 кг. ИМТ находился в пределах 25–47,75 кг/м², в среднем 30,39 (±4,16) кг/м². ОТ составляла 90 (±12,09) см.

Избыточную МТ имели 39,66% (140) женщин, ожирение той или иной степени – 60,34% (213), ожирение 1-й степени – 39,09% (138). Абдоминально-висцеральное ожирение (ОТ>80 см) выявили у 86,97% (307) пациенток.

Средний возраст менархе 13 (±1,6) лет, минимальный возраст – 10 лет, максимальный – 21 год. На момент первичного осмотра регулярный МЦ определен у 30,88% (109) женщин, а средняя продолжительность МЦ составляла 44 (±19,51) дня. АМК были у 244 (69,12%) пациенток. Умеренными определяли свои кровянистые выделения при менструации 193 (54,67%) женщины, обильными – 87 (24,65%), скудными – 68 (19,26%), менструации отсутствовали в течение 3–6 мес у 5 (1,42%) пациенток.

Уровень глюкозы натощак в среднем составлял 5,2 (±0,76) ммоль/л, при этом минимальное значение – 3,1 ммоль/л, а максимальное – 9,8 ммоль/л.

При первичном обследовании андрогенного статуса установили, что средний уровень свободного тестостерона равен 2,20 (±0,09) пг/л. Уровни же ФСГ и ЛГ в среднем составляли 6,10±7,68 и 7±5,1 мМЕ/мл соответственно.

На 2-м визите [Ме между визитами 64 (±21,62) дня, минимум 31 и максимум 136 дней] зафиксировано изменение ИМТ и уменьшение параметра на 1,33 кг/м² – 29,06 (±4,2) кг/м² (p<0,05); табл. 1.

Показатели Me МТ также статистически значимо снизились до 80 (±11,98) кг (см. табл. 1).

На 2-м визите также зафиксировали статистически значимое (p<0,05) уменьшение параметра Me ОТ на 2,5 см – 87,5 (±10,79) см (см. табл. 1), а число пациенток с абдоминально-висцеральным ожирением уменьшилось на 7,37% до 281 (79,6%).

Ко 2-му визиту МЦ стал регулярным у 293 (83%) пациенток, а средняя продолжительность МЦ составляла $31 (\pm 12,04)$ день. Характер маточных кровотечений во время менструации стал умеренным у 296 (83,9%) женщин, сохранился обильным – у 34 (9,6%), скудным – у 18 (5,1%), также отсутствовал – у 5 (1,42%) пациенток (табл. 2). Характер ациклических кровотечений статистически значимо изменился и отсутствовал ко 2-му визиту у 326 (92,4%) женщин, кровотечения стали скудными – у 14 (3,97%), умеренными – у 10 (28,35%), обильными – у 3 (0,85%) пациенток.

При вторичном обследовании андрогенного статуса установили, что средний уровень свободного тестостерона снизился до $1,80 (\pm 1,41)$ пг/л. Уровень ФСГ в среднем вырос до $6,2 (\pm 6,5)$ мМЕ/мл, а уровень ЛГ снизился в среднем до $6,2 (\pm 4,21)$ мМЕ/мл (рис. 1).

Ко 2-му визиту уровень глюкозы натощак снизился на $0,3$ ммоль/л и составлял в среднем $4,9 \pm 0,67$ ммоль/л (см. рис. 1).

Заключение

Механизм влияния избыточной МТ, метаболического синдрома и ожирения (особенно висцерального типа) на женскую репродуктивную систему в основном связан с избыточной продукцией лептина. Лептин действует на отдельные трансмембранные рецепторы цитокинов, называемые рецепторами лептина, участвующие в следующих процессах: регуляция потребления пищи и энергетического баланса путем воздействия на центры гипоталамуса; регуляция овариального фолликулогенеза; стимуляция секреции ГнРГ из гипоталамуса, ФСГ и ЛГ из гипофиза; повышение чувствительности к инсулину путем воздействия на секрецию β -клеточного инсулина; стимуляция активного транспорта глюкозы и синтеза гликогена; регуляция метаболизма жирных кислот; регуляция многочисленных эндокринных функций, воспаления, иммунного ответа и ангиогенеза. Как повышение лептина, так и его снижение одинаково неблагоприятно влияют на репродуктивную систему, т.е. приводят к нарушению пульсирующей секреции ГнРГ с подавлением стероидогенеза яичников и нарушением ароматизации андрогенов в эстрогены в тека-клетках. Происходит нарушение репродуктивной функции. К этому прибавляются активность ароматаз в жировой ткани, образование катехолэстрогенов, в итоге – повышение риска развития рака эндометрия и рака молочной железы. Лептин – цитокин, ключевой модулятор жировой ткани. Чем больше пролиферация адипоцитов, тем интенсивнее выработка провоспалительных цитокинов, в частности продукция лептина, которая регулируется и половыми стероидами, и тестостероном. Таким образом, порочный круг: избыточная продукция андрогенов, их периферическая конверсия в клетках жировой ткани, повышение продукции лептина приводят к нарушению овуляции и репродуктивной функции. При ожирении соотношение эстрон/эстрадиол меняется в сторону повышения уровня эстрогена и нарушается механизм обратной связи. Гиперэстрогемия сенсibiliзирует гонадотрофы гипофиза к ГнРГ и снижает пороговый уровень овариального эстрадиола, необходимого для начала овуляторного подъема ЛГ, поэтому наиболее часто у женщин с избыточной МТ, метаболическим синдромом, ожирением АМК имеют ановуляторный характер [20, 21]. Это наблюдалось и у обследованных пациенток – средняя продолжительность цикла составляла $44 \pm 19,51$ дня. После назначения МИ и ДХИ в соотношении 5:1 было отмечено значительное укорочение МЦ до его физиологических параметров – средняя длительность сократилась до $31 \pm 12,04$ дня, частота обильных кровянистых выделений уменьшилась в 2,57 раза, умеренных увеличилась в 1,62 раза, частота регулярного МЦ увеличилась в 2,69 раза.

Это сопровождалось также снижением МТ (-3 кг), уменьшением ОТ (-2,5 см). Лабораторные тесты показали снижение содержания глюкозы в сыворотке крови, свободного тестостерона, увеличение ФСГ и снижение ЛГ. Результаты исследования позволяют рекомендовать женщинам с ожирением и избыточной МТ, страдающих АМК, модификацию образа жизни, включающую в себя диету, физические нагрузки, а также нутритивную поддержку комбинацией МИ и ДХИ в соотношении 5:1 (средство Дикироген).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- 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(3):393-408.
- Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, et al. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1216-23.
- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia. Randomized trial 5-year follow-up. *JAMA.* 2004;291:1456-63.
- Tajjalal A, Zaman F. Severity of bleeding is a predictor of quality of life in women with heavy menstrual bleeding under dydrogesterone treatment in a prospective, multicenter, observational study. *Gazz Med Ital-Arch Sci Med.* 2015;174:391-8.
- Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):52-7.
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HO. Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev.* 2006;27(1):17-46.
- Harangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of heavy menstrual bleeding. *Women's Health.* 2016;12(1):3-13. DOI:10.2217/whe.15.81
- Соловьева А.В., Стуров В.Г. Анемии и репродуктивное здоровье. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens, 2019 [Soloveva AV, Sturov VG. Anemii i reproduktivnoe zdorove. Ed. VE. Radzinskogo. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
- Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2204-8.
- Подзолкова Н.М. Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. 3-е изд., исправ. и доп. Под ред. Н.М. Подзолковой, О.Л. Глазковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Podzolkova NM. Simptom, sindrom, diaznoz. Differentsialnaia diagnostika v ginekologii. 3-e izd., isprav. i dop. Ed. NM Podzolkova, OL Glazkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
- Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контрарверсии. Клинические практики. Перспективы. Под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Ozhirenije. Diabet. Beremennost. Versii i kontraversii. Klinicheskie praktiki. Perspektivy. Ed. VE. Radzinskogo, TL. Botashevoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Nouri M, Tavakkolian A, Mousavi SR. Association of dysfunctional uterine bleeding with high body mass index and obesity as a main predisposing factor. *Diabetes Metab Syndr.* 2014;8(1):1-2.
- Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):123-47.
- Bray GA. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr.* 2002;132(Suppl. 11):S3451-5.
- Wojciechowska A, Osowski A, Jżwik M, et al. Inositols Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5787. DOI:10.3390/ijms20225787
- Larner J, Brautigam DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010;16(11-2):543-52. DOI:10.2119/molmed.2010.00107
- Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В., и др. Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия миоинозитола и D-хироинозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2020;5(19):44-50 [Torshin Iu, Maiorova LA, Uvarova EV, et al. Khemoreaktomnyi analiz stereozimeroz inozitola: razlichnye profili farmakologicheskogo deistviia mioinozitola i D-khironozitola pri narusheniakh zhenskoi reproduktivnoi sistemy. *Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii.* 2020;5(19):44-50 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.
- Pintaudi B, Di Vieste G, Bonomo M. The Effectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:9132052. DOI:10.1155/2016/9132052
- Воронцова А.В., Гаспарян С.А., Громова О.А., и др. Обоснование применения средства Дикироген на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла. *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):44-53 [Vorontsova AV, Gasparian SA, Gromova OA, et al. Obosnovanie primeneniia sredstva Dikirogen na osnove inozitola u patsientok s narusheniami menstrualnogo tsikla. *Problemy reproduksii.* 2020;26(1):44-53 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202601144
- Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А., и др. Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Гинекология.* 2020;22(6):84-9 [Oboskalova TA, Vorontsova AV, Zvychainyi MA, et al. Results of treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol combination in ratio 5:1 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecology.* 2020;22(6):84-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200548

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оценка полиморфизма генов матриксной металлопротеиназы у больных с эндометриоидными кистами яичников

С.О. Дубровина[✉], Ю.Д. Берлим, М.А. Вовкочина, С.В. Морданов, А.Д. Александрина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель. Определить ассоциацию генетического полиморфизма матриксной металлопротеиназы (ММП) 9 с риском развития эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ). **Материалы и методы.** Обследовали 55 женщин в возрасте от 19 до 47 лет. Из них 27 пациенток (1-я группа) подверглись оперативному вмешательству по поводу ЭКЯ. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 28 женщин, не страдающих эндометриозом и прооперированных по поводу бесплодия трубного генеза. Всех пациенток исследовали на однонуклеотидный полиморфизм. Генотипирование осуществляли методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов.

Результаты. Авторы не обнаружили статистически значимых различий между группой пациенток с ЭКЯ и контрольной группой в таких показателях, как возраст – 29,0 (25,95; 33,1) и 34,5 (29,3; 37,0); $p > 0,05$, индекс массы тела – 21,2 (19,8; 22,6) и 21,95 (20,4; 23,9); $p > 0,05$, возраст наступления менархе – 13,0 (12,95; 14,0) и 13,0 (12,0; 14,0); $p > 0,05$, длительность менструального кровотечения – 5,0 (5,0; 5,0) и 5,0 (5,0; 6,0); $p > 0,05$ для 1 и 2-й группы соответственно, также альгодисменорея (χ^2 0,019; $p = 0,8918$), количество родов (χ^2 3,441; $p = 0,3285$) и аборт (χ^2 2,822; $p = 0,0930$) в анамнезе. Частоты всех исследованных авторами генотипов металлопротеиназы ММП-9 C(-1562)T гена ММП-9 в группе пациенток с ЭКЯ и группе контроля находятся в равновесии Харди-Вайнберга ($p = 0,99$, $p = 0,43$ для 1 и 2-й группы), что исключает различия в распределении частот генотипов полиморфных локусов генов ММП9 в группе пациенток с ЭКЯ и контрольной группе. Однако на результат могли повлиять тяжесть заболевания и численность исследуемых групп.

Заключение. Учитывая несомненную роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе генитального эндометриоза, необходимы дальнейшие исследования с крупными выборками в различных популяциях.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, матриксные металлопротеиназы, генетические полиморфизмы

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Вовкочина М.А., Морданов С.В., Александрина А.Д. Оценка полиморфизма генов матриксной металлопротеиназы у больных с эндометриоидными кистами яичников. Гинекология. 2021; 23 (5): 407–412. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201057

ORIGINAL ARTICLE

Estimation of the polymorphism of matrix metal proteinase genes in patients with endometrioid ovarian cysts

Svetlana O. Dubrovina[✉], Iuliia D. Berlim, Marina A. Vovkochina, Sergei V. Mordanov, Anna D. Aleksandrina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To determine the association of the MMP-9 genetic polymorphism with the risk of developing endometrioid ovarian cysts (ECC).

Materials and methods. 55 women aged 19 to 47 were examined. 27 women underwent surgery for ECC (group 1). The control (group 2) consisted of 28 patients without endometriosis and operated because of tubal infertility. Single nucleotide polymorphism was investigated. Genotyping was performed by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. We did not find statistically significant differences between the group of patients with ECF and the control group in terms of age – 29.0 (25.95; 33.1), 34.5 (29.3; 37.0); $p > 0.05$, body mass index – 21.2 (19.8; 22.6), 21.95 (20.4; 23.9), $p > 0.05$, age of menarche onset – 13.0 (12.95; 14.0), 13.0 (12.0; 14.0), $p > 0.05$, duration of menstrual bleeding – 5.0 (5.0; 5.0), 5.0 (5.0; 6.0), $p > 0.05$ for the 1st and 2nd groups, respectively; also dysmenorrhea (χ^2 0.019; $p = 0.8918$), the number of births (χ^2 3.441; $p = 0.3285$) and abortions (χ^2 2.822; $p = 0.0930$) in anamnesis. The frequencies of all studied genotypes of metalloproteinase MMP-9 C (-1562) T of the MMP9 gene in the group of patients with ECF and the control group are in Hardy-Weinberg equilibrium ($p = 0.99$, $p = 0.43$ for 1 and 2 group) which excludes differences in the distribution of genotype frequencies of polymorphic loci of MMP9 genes in the group of patients with ECF and the control group. However, the result could be influenced by the severity of the disease and the size of the study groups.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Берлим Юлия Дмитриевна – канд. мед. наук, зав. консультативно-поликлиническим отд-нием ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: juliaberlim@yandex.ru

Вовкочина Марина Ахмедовна – врач акушер-гинеколог гинекологического отд-ния НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: jordan-85@inbox.ru

Морданов Сергей Викторович – канд. мед. наук, зав. лабораторным отд. медико-генетического центра ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: Labmed@mail.ru

Александрина Анна Дмитриевна – врач акушер-гинеколог ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: anna221215@inbox.ru

[✉]Svetlana O. Dubrovina – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Iuliia D. Berlim – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: juliaberlim@yandex.ru

Marina A. Vovkochina – obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University. E-mail: jordan-85@inbox.ru

Sergei V. Mordanov – Cand. Sci. (Med.), Rostov State Medical University. E-mail: Labmed@mail.ru

Anna D. Aleksandrina – obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University. E-mail: anna221215@inbox.ru

Conclusion. Given the undoubted role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of genital endometriosis, further studies with large samples in various populations are needed.

Keywords: endometriotic cysts, matrix metalloproteinases, genetic polymorphism

For citation: Dubrovina SO, Berlim IuD, Vovkochina MA, Mordanov SV, Aleksandrina AD. Estimation of the polymorphism of matrix metal proteinase genes in patients with endometrioid ovarian cysts. *Gynecology*. 2021; 23 (5): 407–412. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201057

Введение

В настоящее время эндометриоз, поражающий до 10% женщин репродуктивного возраста, является одним из самых значимых заболеваний в гинекологии. С момента первого упоминания об этом заболевании С. Rokitansky в 1860 г. интерес ученых к эндометриозу, обусловленный значимостью данного процесса, привел к пониманию лишь отдельных звеньев патогенеза [1].

Большинство авторов многочисленных исследований, посвященных развитию эндометриоза, пришли к выводу, что генетические факторы играют существенную роль в предрасположенности организма к формированию заболевания [2]. Эндометриоз передается по наследству как сложный генетический признак, при котором взаимодействие нескольких локусов генов между собой и с окружающей средой вызывает фенотипическое заболевание [3]. Это означает, что генетическая предрасположенность к эндометриозу варьирует среди людей в общей популяции.

Современные представления об эндометриозе основываются на изучении комплекса молекулярно-биологических процессов, составляющих основу пролиферации, апоптоза, инвазии и неоангиогенеза [4]. Подобно процессу инвазии злокачественной опухоли, инвазия и ремоделирование внеклеточного матрикса клетками эктопического эндометрия являются необходимыми этапами в формировании эндометриоидных гетеротопий. По данным J. Guo и соавт. (2015 г.) [5], индекс инвазии клеток из очагов перитонеального эндометриоза был выше, чем из нормальных клеток эндометрия у женщин, не страдающих заболеванием.

Роль матриксных металлопротеиназ (ММР) в патогенезе генитального эндометриоза в настоящее время не вызывает сомнений, так как они вовлечены в инвазию гетеротопий в подлежащие ткани и неоангиогенез. По утверждению некоторых авторов [6], локальное повышение концентрации ММР способствует усилению адгезии и повышению инвазивной способности клеток эндометрия при ретроградной менструации, что поддерживает одну из концепций формирования эндометриоидных гетеротопий.

ММР представляют собой семейство внеклеточных цинксодержащих эндопептидаз, разрушающих базальные мембраны и внеклеточный матрикс при физиологических и патологических состояниях [7]. Некоторые из металлопротеиназ, такие как ММР-1, ММР-13, ММР-2, ММР-10, ММР-11, ММР-9, практически не экспрессируются в физиологических условиях. Увеличение уровня их экспрессии наблюдается при развитии патологического процесса (воспаление, опухолевый процесс, повреждение ткани и т.д.), и они начинают активно участвовать в этапах ремоделирования биологических структур [8].

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) – наиболее распространенная форма генетических изменений. Хорошо известно, что SNP в генах металлопротеиназ могут приводить к изменениям в их транскрипции и экспрессии и таким образом влиять на активность фермента [9]. Наиболее полиморфен ген ММР-9, кодирующий ММР-9 (желатиназу-В). Максимально исследован С>Т-полиморфизм в промоторном регионе (rs3918242), связанный с разным уровнем транскрипции и ассоциированный с неопластическими процессами и неоангиогенезом. Замена цитозина (С) на тимидин (Т) нарушает сайт связывания с ядерными белками [10].

Цель исследования – анализ связи полиморфных сайтов гена ММР-9 с развитием наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы

В исследование включили 55 пациенток, которых разделили на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ). В 1-ю группу вошли 27 женщин, которым выполнили оперативное вмешательство по поводу ЭКЯ в отделении гинекологии НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ в период с 2018 по 2020 г. Во 2-ю (контрольную) группу включили 28 пациенток, прооперированных по поводу бесплодия трубного генеза и не страдающих эндометриозом.

У всех женщин исследовали SNP. Генотипирование осуществляли методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Участки промоторных регионов генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров, затем продукты амплификации подвергали гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции («СибЭнзим», Новосибирск). Электрофорез проводили в 2% агарозном геле.

Материалы исследования подвергли статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик IBM Corporation) и пакета Statistica 12.5.

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Номинальные данные рассматривались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна–Уитни.

Сопоставление номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Полученное значение точного критерия Фишера при $p > 0,05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, $p < 0,05$ – об их наличии.

Результаты и обсуждение

У всех пациенток 1-й группы отмечалось одностороннее поражение яичников. Эндометриомы диагностировали во время ультразвукового исследования, при этом размеры

Таблица 1. Распределение различных параметров пациенток в исследуемых группах

Table 1. Distribution of various patient parameters in the study groups

	Группа			
	1-я (n=27)		2-я (n=28)	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Возраст, лет	29,0	25,95; 33,1	34,5	29,3; 37,0
ИМТ	21,2	19,8; 22,6	21,95	20,4; 23,9
Возраст наступления менархе	13,0	12,95; 14,0	13,0	12,0; 14,0
Длительность менструального кровотечения, дни	5,0	5,0; 5,0	5,0	5,0; 6,0

ДИ – доверительный интервал.

кист в среднем составили 4,25 (3,2; 6,3) см. Наличие ЭКЯ явилось показанием к оперативному вмешательству в объеме удаления кисты, разъединения спаек, при необходимости производилось иссечение очагов поверхностного эндометриоза. Согласно классификации Американского общества фертильности у 25 (93%) женщин во время лапароскопии диагностировали III стадию распространения эндометриоза, а у 2 (7%) – IV стадию тяжести исследуемого процесса.

Возраст исследуемых пациенток варьировал от 19 до 47 лет. Ме возраста больных ЭКЯ 1-й группы составила 29,0 (25,95; 33,1) года и значимо не отличалась от Ме возраста пациенток 2-й – 34,5 (29,3; 37,0) года ($p>0,05$); табл. 1, рис. 1.

Проведенный анализ индекса массы тела (ИМТ) женщин, вошедших в исследование, показал, что значимых различий между анализируемыми группами не выявили. В 1-й группе Ме показателя ИМТ составила 21,2 (19,8; 22,6), во 2-й – 21,95 (20,4; 23,9); см. табл. 1, рис. 1.

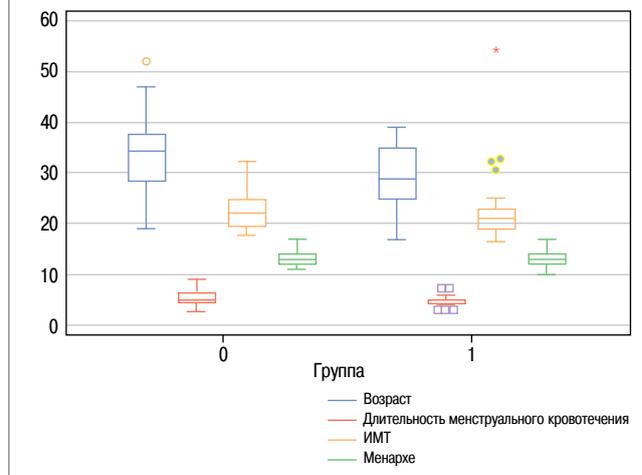
Такие параметры, как возраст наступления менархе и длительность менструального кровотечения, также вошли в оценку менструальной функции больных с ЭКЯ и пациенток контрольной группы. Проведенный анализ выявил, что возраст менархе у пациенток 1 и 2-й группы колебался от 10 до 17 лет, продолжительность менструального кровотечения составляла в среднем 5 дней (рис. 4), при этом статистически значимых различий Ме этих показателей не отметили ($p>0,05$); см. табл. 1, рис. 1.

При анализе других показателей менструальной и репродуктивной функций у пациенток с ЭКЯ и женщин контрольной группы статистически значимые различия не обнаружены. Все рассматриваемые показатели представлены в табл. 2.

Для оценки значимости различных вариантов генотипов в вероятности наступления определенного исхода применялся метод «Дерево решений» (рис. 2). В результате произведенных расчетов сделан вывод, что возникновение ЭКЯ

Рис. 1. Распределение различных параметров пациенток в исследуемых группах.

Fig. 1. Distribution of various patient parameters in the study groups.



возможно предположить у пациенток с генотипом СС и ИМТ>29,6 (узел 4 на рис. 2), а также у женщин в возрасте старше 22 лет с генотипом СС, ИМТ≤22,95 и длительностью менструального кровотечения менее 6,5 дня (узел 14 на рис. 2). Такой же вероятный исход можно ожидать у пациенток с генотипом СТ или ТТ, не страдающих альгодисменореей и имеющих длительность менструального кровотечения более 3,5 дня (узел 10 на рис. 2). Чувствительность и специфичность этого вывода составляет 81 и 96% соответственно.

Узел 4

Генотип СС
ИМТ>29,6

Узел 14

Генотип СС
ИМТ≤29,6
Длительность менструального кровотечения <6,5 дня
Возраст >22 лет

Узел 10

Генотип СС или ТТ
Альгодисменорея = 0
Длительность менструального кровотечения >3,5 дня

При этом следует сделать вывод, что вариант генотипа имеет наименьшую значимость при определении возможности развития ЭКЯ (рис. 3).

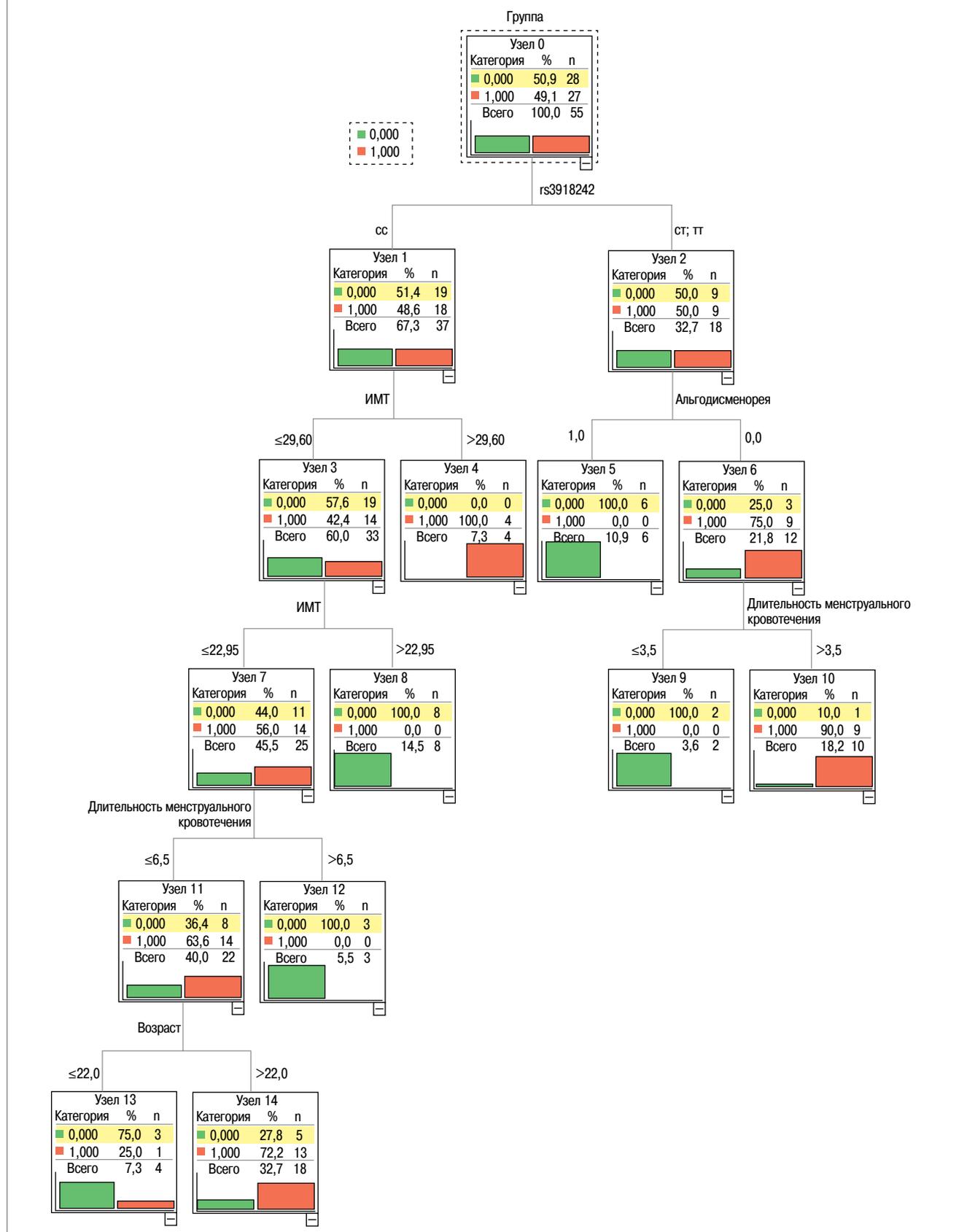
Таблица 2. Распределение различных параметров пациенток в исследуемых группах

Table 2. Distribution of various patient parameters in the study groups

Группа	Число	Аборты		Альгодисменорея		Роды				Время установления регулярного цикла	
		нет	да	нет	да	нет	1	2	3	сразу	нет
1-я	27 (49,1%)	22	5	14	13	19	6	1	1	5	23
2-я	28 (50,9%)	17	11	14	14	13	10	2	3	4	23
χ^2		2,822		0,019		3,441				0,091	
p		0,0930		0,8918		0,3285				0,7626	

Рис. 2. «Дерево решений» для классификации групп.

Fig. 2. "Decision tree" for classifying groups.

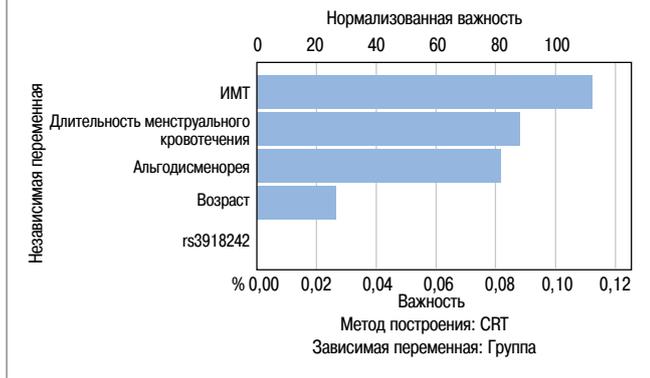


Для оценки диагностической значимости номинальных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности его наступления, рассчитанной с

помощью «Дерева решений», применялся метод анализа ROC-кривых. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значения площади

Рис. 3. Нормализованная важность.

Fig. 3. Normalized importance.



под ROC-кривой (AUC=0,924), что свидетельствует о высокой прогностической силе полученной модели (см. рис. 4).

Частоты всех исследованных авторами генотипов металлопротеиназы ММР-9 С(-1562)Т гена ММР-9 в группе пациенток с ЭКЯ и группе контроля находятся в равновесии Харди-Вайнберга ($p=0,99$ и $0,43$ для 1 и 2-й группы соответственно); рис. 5.

Заключение

ММР-9 является важным ферментом в процессе деградации базальной мембраны, в первую очередь коллагена IV типа и желатинов, а также обладает протеолитической активностью в отношении протеогликанового ядра и эластина [11]. Предыдущие эксперименты показали, что ММР-9 в эктопическом эндометрии значительно выше, чем в эутопическом [12, 13]. Эта повышенная экспрессия может быть одной из причин инвазивных свойств эндометрия, приводящих к развитию эндометриоза [12, 13].

В настоящее время не существует единого мнения о роли генов ММР в патогенезе эндометриоза. По мнению одних авторов, ассоциация полиморфных вариантов этих генов выявляется с развитием наружного генитального эндометриоза [14], другие же исследователи категорически ее отрицают [15].

Недавно идентифицировали несколько полиморфизмов в гене ММР-9. Сообщалось о замене С>Т в положении -1562 перед сайтом инициации транскрипции ММР-9 [16]. Исследования in vitro показали, что варианты -1562Т ММР-9 ассоциированы с повышенной активностью промотора за счет потери сайта связывания белка-репрессора транскрипции.

В результате исследования авторы не выявили различия в распределении частот генотипов полиморфных локусов генов ММР-9 в группе пациенток с ЭКЯ и контрольной группе.

Большой метаанализ 2016 г. [2] также показал отсутствие значимой связи между полиморфизмом ММР-9(-1562)С>Т (rs3918242) и риском развития эндометриоза в общей популяции. Однако, по результатам работы М. Saare и соавт. [17], выявлена значимая связь между частотой генотипов Т/Т или Т/С и стадиями эндометриоза (в частности, III и IV) у европеоидов. Это позволяет предположить, что такие факторы, как тяжесть заболевания, популяционные различия, численность исследуемых групп могут быть причинами расхождения между исследованиями.

Роль ММР в патогенезе генитального эндометриоза не вызывает сомнений. Известно, что ММРы вовлечены в два наиболее сложных этапа развития эндометриозидных гете-

Рис. 4. ROC-кривая, отражающая прогностическую силу модели.

Fig. 4. ROC- curve that represents the predictive power of a model.

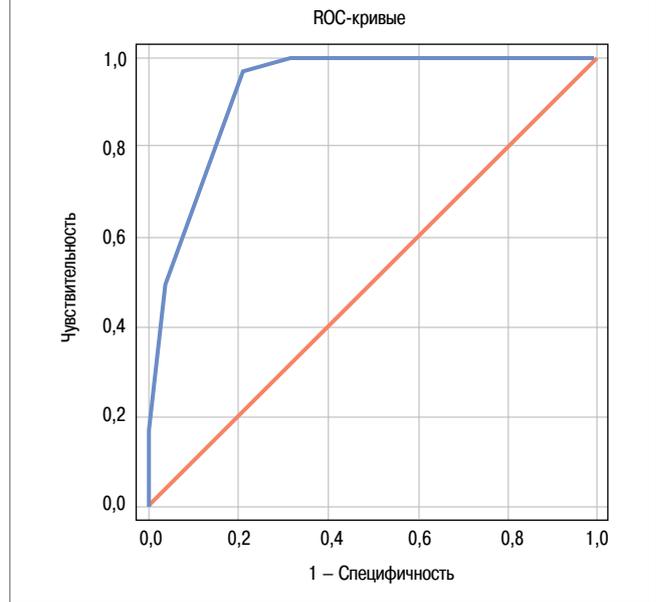
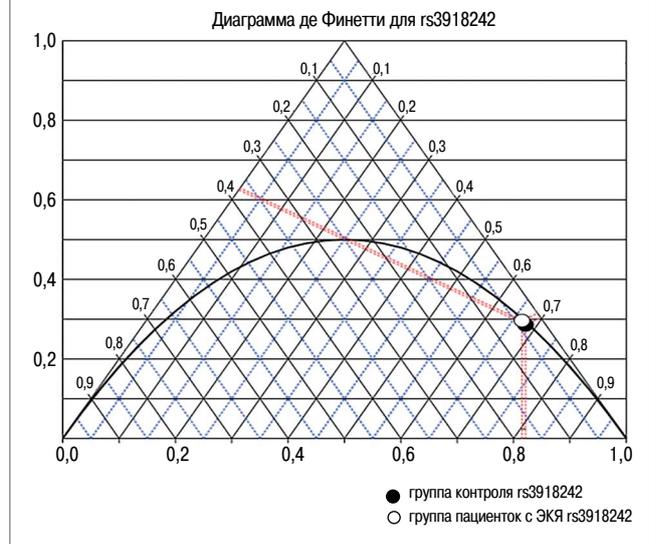


Рис. 5. Диаграмма де Финетти, отражающая равновесие Харди-Вайнберга.

Fig. 5. De Finetti diagram that reflects Hardy-Weinberg equilibrium.



ротопий: инвазию клеток в подлежащие ткани и неоангиогенез. По мнению авторов статьи, необходимо проводить дальнейшие исследования с более крупными выборками в различных популяциях для выявления роли полиморфизма ММР-9 в риске развития различных форм эндометриоза, а также с целью прогнозирования тяжести заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Hufnagel D, Li F, Cosar E, et al. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2015;33(5):333-40.

2. Yang H, Liu J, Fan Y, et al. Associations between various possible promoter polymorphisms of MMPs genes and endometriosis risk: A Meta-Analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:174-88. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.08.015
3. Bischoff F, Simpson JL. Genetic basis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1034:284-99.
4. Марченко Л.А., Ильина Л.М. Эндометриоз (современный взгляд на этиопатогенез и перспективы медикаментозного лечения). *PMЖ.* 2010;4(18):171-5 [Marchenko LA, Ilina LM. Endometrioz (sovremenniy vzgliad na etiopatogenez i perspektivy medikamentoznogo lecheniia). *RMZh.* 2010;4(18):171-5 (in Russian)].
5. Guo J, Gao J, Yu X, et al. Expression of DJ-1 and mTOR in Eutopic and Ectopic Endometria of Patients with Endometriosis and Adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(3):195-200.
6. Liu H, Jiang Y, Jin X, et al. CAPN 7 promotes the migration and invasion of human endometrial stromal cell by regulating matrix metalloproteinase 2 activity. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2013;11:64.
7. Nanni S, Melandri G, Hanemaaijer R, et al. Matrix metalloproteinases in premature coronary atherosclerosis: influence of inhibitors, inflammation, and genetic polymorphisms. *Transl Res.* 2007;149(3):137-44.
8. Шадрина А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(4):266-79 [Shadrina AS, Plieva IaZ, Kushlinski DN, et al. Klassifikatsiia, reguliatsiia aktivnosti, geneticheskii polimorfizm matriksnykh metalloproteinaz v norme i pri patologii. *Almanakh klinicheskoi meditsiny.* 2017;45(4):266-79 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
9. Matsuzaki S, Maleysson E, Darcha C. Analysis of matrix metalloproteinase-7 expression in eutopic and ectopic endometrium samples from patients with different forms of endometriosis. *Hum Reprod.* 2010;25(3):742-50.
10. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99(14):1788-94.
11. Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993;4(2):197-250.
12. Chung HW, Lee JY, Moon HS, et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril.* 2002;78(4):787-95.
13. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Арешян К.А., Гаджибекова Н.Б. Сравнительная характеристика эутопического и эктопического эндометрия при эндометриозных кистах яичников с нормальным эндометрием. *Проблемы репродукции.* 2018;24(6):108-12 [Dubrovina SO, Berlim IuD, Areshian KA, Gadzhibekova NB. Sravnitelnaia kharakteristika eutopicheskogo i ektopicheskogo endometriia pri endometrioidnykh kistakh iaichnikov s normalnym endometriem. *Problemy reproduksii.* 2018;24(6):108-12 (in Russian)].
14. Shan K, Ying W, Jian-Hui Z, et al. The function of the SNP in the MMP1 and MMP3 promoter in susceptibility to endometriosis in China. *Mol Hum Reprod.* 2005;11(6):423-7.
15. Ferrari MM, Biondi ML, Rossi G, et al. Analysis of two polymorphisms in the promoter region of matrix metalloproteinase 1 and 3 genes in women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(2):212-7.
16. Samanoudy EA, Monir R, Badawy A, et al. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphism in hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B and C viruses. *Genetics and Molecular Research.* 2014;13(3):8025-34.
17. Saare M, Lamp M, Kaart T, et al. Polymorphisms in MMP-2 and MMP-9 promoter regions are associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1560-3.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCOR.RU

Особенности гемодинамики матки у пациенток с полиморфизмом гена MMP2

Т.Е. Филипенкова^{✉1}, Л.Н. Щербакова^{1,2}, А.В. Балацкий^{2,3}, Л.М. Самоходская², О.Б. Панина²

¹ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центра мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить влияние аллельного полиморфизма гена MMP2 на перфузию матки у пациенток, планирующих беременность.

Материалы и методы. Обследовали 95 женщин, планирующих беременность. Проведены клинико-лабораторное обследование, анализ однонуклеотидных полиморфизмов rs2285052(-955A/C) и rs243865(-1306C/T) гена MMP2, ультразвуковое исследование на 18–25-й день менструального цикла с оценкой пульсационного индекса кровотока сосудов матки и качественной оценкой перфузии эндометрия и субэндометриальной зоны. В зависимости от выявленного генотипа пациенток разделили на 3 группы: 1-я – носительницы гаплотипа rs2285052(A)rs243865(T), 2-я – с rs2285052(A)rs243865(C) и 3-я – контрольная группа с генотипом rs2285052(C/C)rs243865(C/C).

Результаты. Снижение перфузии в субэндометриальной зоне выявили у 40,6, 44,4, 19,4% пациенток в 1, 2 и 3-й группах соответственно; в эндометрии – у 68,8, 55,6 и 36,1% обследованных в этих же группах. Отсутствие визуализации спиральных артерий – у 28,1, 14,8 и 11,1% пациенток в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Не обнаружено статистических различий пульсационного индекса кровотока сосудов матки в зависимости от генотипа.

Заключение. У пациенток с носительством аллелей А rs2285052 и Т rs243865 гена MMP2 статистически значимо чаще выявлялись качественные нарушения кровотока на уровне мелких сосудов, выражавшиеся в обеднении сосудистого рисунка эндометрия и субэндометриальной зоны, что может приводить к отсутствию наступления беременности. Эти ассоциации сильнее выражены для полиморфизма rs2285052. Одновременное определение полиморфизмов rs2285052 и rs243865 не дает дополнительной информации по сравнению с определением только rs2285052.

Ключевые слова: однонуклеотидный аллельный полиморфизм, гаплотип, матриксная металлопротеиназа 2, доплерометрия, маточные артерии

Для цитирования: Филипенкова Т.Е., Щербакова Л.Н., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Панина О.Б. Особенности гемодинамики матки у пациенток с полиморфизмом гена MMP2. Гинекология. 2021; 23 (5): 413–420. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201056

ORIGINAL ARTICLE

Uterine perfusion in patients with MMP2 gene polymorphisms

Tatiana E. Filipenkova^{✉1}, Liia N. Shcherbakova^{1,2}, Aleksandr V. Balatskiy^{2,3}, Larisa M. Samokhodskaya², Olga B. Panina²

¹Family Planning and Reproduction Center, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Филипенкова Татьяна Евгеньевна – врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ ЦПСиР. E-mail: arvensa@list.ru; ORCID: 0000-0003-1443-8671

Щербакова Лия Ниязовна – д-р мед. наук, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ ЦПСиР, доц. каф. акушерства и гинекологии фак-та фундаментальной медицины, ст. науч. сотр. Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: liya.fbm@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2681-4777

Балацкий Александр Владимирович – канд. мед. наук, врач клинико-лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», ст. науч. сотр. лаб. нейротехнологий ФГБУ ФЦМН. E-mail: balatsky@fbm.msu.ru; ORCID: 0000-0002-6694-2231

Самоходская Лариса Михайловна – канд. мед. наук, доц., зав. отд. лабораторной диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: slm61@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6734-3989

Панина Ольга Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии фак-та фундаментальной медицины, зав. отд. гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: olgapanina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1397-6208

[✉]Tatiana E. Filipenkova – ultrasound doctor, Family Planning and Reproduction Center. E-mail: arvensa@list.ru; ORCID: 0000-0003-1443-8671

Liia N. Shcherbakova – D. Sci. (Med.), Family Planning and Reproduction Center, Lomonosov Moscow State University. E-mail: liya.fbm@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2681-4777

Aleksandr V. Balatskiy – Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies. E-mail: balatsky@fbm.msu.ru; ORCID: 0000-0002-6694-2231

Larisa M. Samokhodskaya – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Lomonosov Moscow State University. E-mail: slm61@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6734-3989

Olga B. Panina – D. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. E-mail: olgapanina@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1397-6208

Abstract

Aim. To investigate the effect of allelic polymorphisms of the MMP2 gene on uterine perfusion in patients planning pregnancy.

Materials and methods. 95 women planning pregnancy were examined. The patients underwent clinical and laboratory examination, analysis of single nucleotide polymorphisms rs2285052 and rs243865 of the MMP2 gene, ultrasound examination on days 18–25 of the menstrual cycle with an assessment of the pulsatility index of blood flow of the uterine vessels and a qualitative assessment of endometrial and subendometrial perfusion. Depending on the genotype, the patients were divided into 3 groups: first – with haplotype rs2285052(A)rs243865(T), second – with haplotype rs2285052(A)rs243865(C), and a third control group with rs2285052(C/C)rs243865(C/C) genotype.

Results. Decreased perfusion in the subendometrial zone was found in 40.6, 44.4 and 19.4% of patients in the 1, 2 and 3 groups, respectively; decreased perfusion of endometrium – in 68.8, 55.6 and 36.1% of patients in the 1, 2 and 3 groups, respectively. Spiral arteries were not visualized in 28.1, 14.8 and 11.1% of patients in the 1, 2 and 3 groups, respectively. No statistical differences were found in the pulsatility index of uterine blood flow depending on the genotype.

Conclusion. In patients with the A rs2285052 and T rs243865 alleles of the MMP2 gene poor vascular patterns of the endometrium and subendometrial zone of the uterus were statistically significantly more frequent, which can lead to infertility. These associations are more pronounced for the rs2285052 polymorphism. The simultaneous determination of the rs2285052 and rs243865 polymorphisms does not provide additional information compared to the definition of rs2285052 alone.

Keywords: single nucleotide polymorphism, haplotypes, matrix metalloproteinase 2, doppler ultrasonography, uterine artery

For citation: Filipenkova TE, Shcherbakova LN, Balatskiy AV, Samokhodskaya LM, Panina OB. Uterine perfusion in patients with MMP2 gene polymorphisms. *Gynecology*. 2021; 23 (5): 413–420. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201056

Введение

Адекватное кровоснабжение матки является необходимым фактором наступления и вынашивания беременности. К настоящему времени многочисленные исследования показали, что снижение перфузии эндометрия и субэндометриальной зоны ассоциировано с уменьшением частоты наступления беременности (ЧНБ) [1–3].

Одним из факторов, воздействующих на перфузию эндометрия и субэндометриальной зоны, а также влияющих на наступление и вынашивание беременности, является матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2). MMP2 расщепляет коллаген IV типа эндометрия – основной компонент базальных мембран [4]. MMP2 воздействует на ангиогенез посредством деградации базальных мембран, а также может ингибировать ангиогенез путем превращения плазминогена в ангиостатин, который угнетает пролиферацию и усиливает апоптоз клеток эндотелия [5]. MMP2 также регулирует агрегацию тромбоцитов [6]. Считается, что в ранние сроки беременности MMP2 является ключевым ферментом инвазии трофобласта [7]. Воздействие MMP2 увеличивает миграционную способность клеток трофобласта и влияет на вынашивание беременности [4, 8].

На работу фермента MMP2 в свою очередь влияют в том числе изменения в структуре гена MMP2. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) rs243865(-1306C/T) и rs2285052(-955A/C) локализованы в промоторной области гена MMP2. Т-аллель rs243865(-1306C/T) может значительно снижать уровень транскрипции MMP2 по сравнению с генотипом С/С [9]. Возможным механизмом, объясняющим более высокую промоторную активность С-варианта rs243865, служит то, что фактор транскрипции SP1 связывается с ДНК в области полиморфного локуса с С-аллелем и не соединяется при наличии аллеля Т [9]. Полиморфизм rs2285052(-955A/C) может влиять на промоторную активность [10], однако механизм действия на данный момент остается неизученным.

В опубликованной ранее работе авторы установили, что SNP rs2285052(-955A/C) и rs243865(-1306C/T) гена MMP2 ассоциированы с риском бесплодия: наличие аллелей А rs2285052 и Т rs243865 гена MMP2 связаны с повышенным риском бесплодия [11]. В китайской популяции С/Т-генотип и Т-аллель rs243865 значимо повышали риск невынашивания беременности [12]. В. Borghese и соавт. отметили ассоциацию вариантов rs243865 с эндометриозом преимущественно глубокой инфильтративной формы [13].

В настоящем исследовании впервые предпринята попытка выяснить, каким образом наличие SNP гена MMP2 (по-видимому, изменяющих экспрессию данной протеазы)

влияет на перфузию матки у пациенток, планирующих беременность.

Цель исследования – изучение влияния аллельного полиморфизма гена MMP2 на перфузию матки у пациенток, планирующих беременность.

Материалы и методы

Работа проводилась на кафедре акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. Клинический материал получили у пациенток ГБУЗ ЦПСиР.

В проспективное исследование включили 95 женщин, планирующих беременность. Всем пациенткам провели клинико-лабораторное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) выполнялось на 5–8-й день менструального цикла и на 5–8-й день после произошедшей овуляции, что соответствовало 18–25-му дню менструального цикла, осуществлялся забор венозной крови с последующим извлечением ДНК. Спустя 6–18 мес после обследования проводился опрос пациенток на тему наступления беременности.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 42 лет, регулярный менструальный цикл с наличием овуляции, существование активной половой жизни без использования методов контрацепции в течение 6 мес после обследования, нормальная спермограмма у постоянного партнера пациентки, подписанная форма информированного согласия.

Исключили женщин с выявленными причинами бесплодия: крупными миоматозными/аденомиозными узлами (больше 2,5 см в диаметре) или узлами с субмукозной локализацией, патологией эндометрия, непроходимостью маточных труб, тяжелыми соматическими заболеваниями, пороками развития половых органов и т.д.

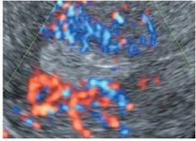
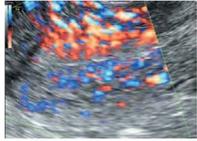
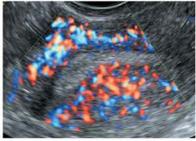
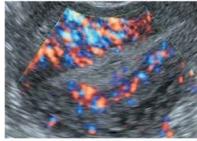
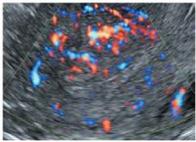
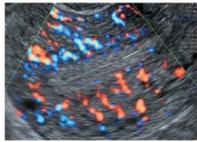
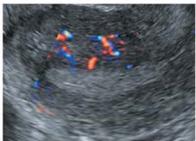
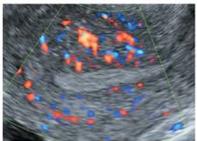
Эхографическое исследование органов малого таза осуществляли с помощью ультразвукового аппарата Voluson E6 (GE) с трансвагинальным датчиком RIC5-9D (3,7–9,3 МГц). Оценка гемодинамики сосудов матки проводилась на 5–8-й день после овуляции (18–25-й день менструального цикла) и включала в себя цветное доплеровское картирование и спектральную доплерометрию. Осуществлялась визуализация маточных, радиальных, базальных, спиральных артерий (СА) с оценкой пульсационного индекса (PI) кровотока в исследуемых сосудах.

Качественная оценка перфузии проводилась отдельно для эндометрия и субэндометриальной зоны. По интенсивности перфузии авторы статьи разделяли интенсивную (0–1 балл) и сниженную перфузию (2–3 балла) по критериям, указанным в табл. 1.

Генотипирование по SNP rs2285052 и rs243865 гена MMP2 осуществлялось методом полимеразной цепной ре-

Таблица 1. Качественная оценка интенсивности перфузии эндометрия и субэндометриальной зоны

Table 1. Qualitative assessment of the intensity of endometrial and subendometrial perfusion

Баллы	Перфузия субэндометриальной зоны	Перфузия эндометрия
Интенсивная перфузия		
0	 Равномерная и интенсивная перфузия субэндометриальной зоны	 Равномерная и интенсивная перфузия, часть сосудов визуализируется у срединной линии
1	 Неравномерная перфузия субэндометрия с небольшими или значительными аваскулярными участками	 Неравномерная перфузия эндометрия с небольшими или значительными аваскулярными участками
Сниженная перфузия		
2	 Неравномерная перфузия зоны, прилегающей к эндометрию, со значительными аваскулярными участками	 Визуализация единичных СА
3	 Отсутствие визуализации сосудов в субэндометриальной зоне или визуализация единичных сосудов	 Отсутствие визуализации СА

акции в реальном времени наборами компании «ДНК-Технология» согласно рекомендации производителя.

Генотип – совокупность генов данного организма. Также генотипом называют комбинацию аллелей конкретного гена или локуса. Гаплотип – совокупность аллелей на локусах одной хромосомы, обычно наследуемых вместе. Генотип определенных генов человека состоит из двух гаплотипов, расположенных на двух хромосомах, полученных от матери и отца соответственно. Как правило, каждый гаплотип встречается в популяции с частотой, которую можно ожидать на основе частот аллелей в локусах, создающих этот гаплотип. Вместе с тем в случае близко расположенных локусов (расстояние менее 10 тыс. пар нуклеотидов) SNP часто наследуются вместе сцепленно, и гаплотипы имеют частоту, отличающуюся от статистически ожидаемой на основе частот аллелей [14].

Большинство существующих исследований анализирует связь между наличием заболевания и несколькими конкретными однонуклеотидными полиморфизмами. Одним из современных подходов выявления генетических предикторов многофакторного заболевания является анализ не одного локуса, а области генов-кандидатов, обнаружение связанных с болезнью гаплотипов и их SNP [14, 15]. Эффекты

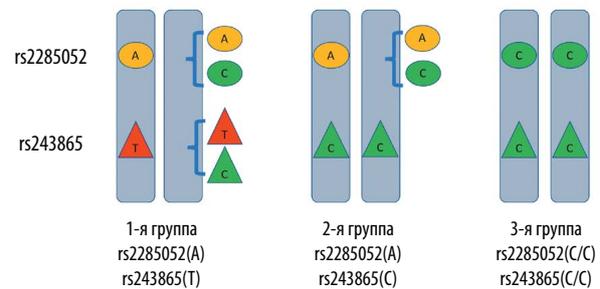
Таблица 2. Распределение пациенток по группам в зависимости от гаплотипов rs2285052 и rs243865 гена MMP2

Table 2. The patients were divided into 3 groups depending on the haplotypes rs2285052 and rs243865 of the MMP2 gene

	1-я группа rs2285052(A) rs243865(T)		2-я группа rs2285052(A) rs243865(C)		3-я группа rs2285052(C/C) rs243865(C/C)	
rs2285052	A/A	A/C	A/A	A/C	C/C	
rs243865	T/T	C/T	C/C	C/C	C/C	
Пациентки	2	8	22	4	23	36
Всего пациенток	32		27		36	

Рис. 1. Распределение пациенток по группам в зависимости от гаплотипов rs2285052 и rs243865 гена MMP2.

Fig. 1. The patients were divided into 3 groups depending on the haplotypes rs2285052 and rs243865 of the MMP2 gene.



отдельных маркеров могут быть невелики и соединены не с самим изучаемым маркером, а со сцепленным с ним функционально значимым вариантом (мутацией или полиморфизмом). В силу этого анализ ассоциаций на уровне гаплотипов может оказаться более мощным и информативным средством, чем изучение отдельных однонуклеотидных полиморфизмов. Кроме того, обнаружены блоки сцепленных генов, которые обычно распространяются на протяженные участки хромосомы, и, предположительно, тестирования одного SNP в каждом блоке на предмет ассоциации с заболеванием может быть достаточно, чтобы указать на связь с каждым SNP в этом блоке, что позволяет уменьшить количество тестируемых SNP [14].

В опубликованном ранее исследовании авторы статьи обнаружили ассоциацию аллеля A rs2285052 и аллеля T rs243865 гена MMP2 с наличием женского бесплодия [11].

SNP rs2285052 и rs243865 находятся в гене MMP2 и могут наследоваться совместно, т.е. быть неравновесно сцеплены. Уровень неравновесности сцепления для двух аллелей A и B рассчитывается как $D = p_{AB} - p_{A}p_{B}$, где p_{AB} – наблюдаемая частота совместной встречаемости аллелей, а $p_{A}p_{B}$ – теоретическая частота совместной встречаемости аллелей, являющаяся произведением их частот. При $D \neq 0$ можно говорить о неравновесном сцеплении аллелей. Однако D зависит от частот аллелей и не позволяет оценить меру неравновесности сцепления, поэтому также применяется параметр D' , являющийся отношением наблюдаемого D к максимальному теоретически возможному [16]. Соответственно, чем ближе модуль данного параметра к 1, тем больше мера неравновесности сцепления. $|D'|=1$ можно охарактеризовать как полное неравновесное сцепление, при котором ассоциация аллелей настолько сильна, насколько это возможно, учитывая частоту

Таблица 3. Клиническая характеристика пациенток из исследуемых групп**Table 3. Clinical characteristics of patients in study groups**

	1-я группа rs2285052(A) rs243865(T)	2-я группа rs2285052(A) rs243865(C)	3-я группа (контрольная) rs2285052(C/C) rs243865(C/C)
Возраст, лет	32,00 (29,25; 35,00)	32,00 (30,00; 34,00)	32,00 (28,00; 35,75)
<i>Акушерский анамнез, %</i>			
Бесплодие	34,4	37,0	33,4
Привычное невынашивание беременности	31,3	44,4	36,1
Имевшие беременность	75,0	82,2	69,4
Наличие родов в анамнезе	34,4	48,1	33,3
Своевременные роды здоровым ребенком	21,9	25,9	22,2
Преждевременные роды	15,6	18,5	8,3
Пре- и интранатальная гибель плода	9,4	11,1	0,0
Постнатальная гибель новорожденного	12,5	7,4	11,1
Задержка роста плода	15,6	7,4	5,6
<i>Гинекологический анамнез, %</i>			
Одно и более выскабливаний полости матки	71,9	74,1	55,6
Урогенитальные инфекции	18,8	18,5	13,9

Таблица 4. Значение PI кровотока в сосудах матки**Table 4. The pulsatility index of the uterine vessels**

Значение PI	1-я группа rs2285052(A) rs243865(T)	2-я группа rs2285052(A) rs243865(C)	3-я группа (контрольная) rs2285052(C/C) rs243865(C/C)	p
Маточные артерии	2,54±0,76	2,44±0,53	2,39±0,61	>0,05
Радиальные артерии	1,18 (1,02; 1,50)	1,07 (0,92; 1,30)	1,16 (0,98; 1,37)	>0,05
Базальные артерии	0,80±0,17	0,80±0,19	0,82±0,17	>0,05
СА	0,74±0,17	0,70±0,15	0,70±0,17	>0,05

ты аллелей в двух локусах. В настоящей работе D=0,1101, а D'=0,9993, что говорит о сильном неравновесном сцеплении аллелей. В выборке авторов вариант rs243865(T) встречался только у носительниц rs2285052(A) и не обнаружен при rs2285052(C/C). По этой причине для анализа использовались гаплотипы, а не отдельные генотипы.

В зависимости от выявленного гаплотипа пациенток сформировали в 3 группы (табл. 2, рис. 1).

- В 1-ю группу вошли 32 человека с наличием гаплотипа rs2285052(A)rs243865(T). При этом оба минорных аллеля, включенных в генотип rs2285052(A/A)rs243865(T/T), обнаружили в 2 наблюдениях.
- Во 2-ю группу включили 27 женщин с гаплотипом rs2285052(A)rs243865(C).
- В 3-ю группу (контрольную) вошли 36 пациенток с генотипом rs2285052(C/C)rs243865(C/C).

Гаплотип rs2285052(C)rs243865(C) был наиболее частым, а гаплотип rs2285052(C)rs243865(T) не встречался в исследованной выборке, поэтому при анализе данных проводилось сравнение носительниц гаплотипа rs2285052(C)rs243865(C)

с другими пациентками. Также сопоставлялись между собой группы носительниц гаплотипов rs2285052(A)rs243865(C) и rs2285052(A)rs243865(T) для того, чтобы определить, дает ли исследование полиморфизма rs243865 какую-либо дополнительную информацию.

Статистический анализ проводился с помощью программ IBM SPSS Statistics 27.0 и SNPStats [17]. Количественные непрерывные переменные проверялись на нормальное распределение при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты представлялись как среднее ± стандартное отклонение в случае нормального распределения и как медиана (интерквартильный размах) в случае отклонения распределения от нормального. При сравнении групп использовали однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела–Уоллиса. Категориальные переменные оценивали при помощи критериев χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса, Фишера. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. В работе также представлены отношения шансов (ОШ) возникновения тех или иных признаков и 95% доверительный интервал (ДИ). ОШ является статистически значимым, если 95% ДИ не включает 1.

Результаты

Клиническая характеристика пациенток представлена в табл. 3. Статистически значимых различий между подгруппами по всем изученным параметрам не обнаружили ($p > 0,05$).

Следует отметить, что пре- и интранатальная гибель плода в анамнезе встречались в выборке авторов только у пациенток с носительством минорных аллелей (1 и 2-я группы).

При проведении УЗИ группы статистически значимо не различались по толщине М-Эхо (толщина эндометрия). В 1-й группе среднее значение М-Эхо составило 8,10 ($\pm 1,90$), 2-й – 8,47 ($\pm 2,27$), 3-й – 8,50 ($\pm 1,83$); $p > 0,05$.

Среднее значение PI сосудов матки представлено в табл. 4, статистических различий PI кровотока на всех уровнях не обнаружили ($p > 0,05$). Для оценки кровотока в маточных артериях использовалось среднее значение PI в правой и левой маточных артериях, количественная оценка кровотока в СА приведена для 78 (82,10%) пациенток, у которых они визуализировались.

Качественные нарушения перфузии в эндометрии и субэндометриальной зоне чаще встречались у пациенток с носительством минорных аллелей (табл. 5).

В 1-й группе по сравнению с 3-й значимо чаще выявлено снижение кровотока в эндометрии (2–3 балла); $p = 0,014$, отсутствие беременности ($p = 0,029$) и отмечалась меньшая частота родов ($p = 0,010$). При использовании критериев χ^2 и Фишера по остальным параметрам 1, 2 и 3-я группы статистически не различались ($p > 0,05$).

В 1, 2 и 3-й группах отмечалось снижение васкуляризации субэндометриальной зоны у 40,6, 44,4 и 19,4% пациенток соответственно и эндометрия – у 68,8, 55,6 и 36,1% женщин. СА не визуализировались при проведении УЗИ у 28,1, 14,8 и 11,1% обследованных пропорционально данным группам.

ЧНБ через 6 мес после обследования составила 34,4, 48,1 и 63,9% согласно 1, 2 и 3-й группам, а частота репродуктивных потерь в I триместре – 12,5, 11,1 и 8,33% относительно указанных групп.

Авторы решили выяснить связь каждого SNP с частотой возникновения нарушения перфузии и ЧНБ (табл. 6).

У пациенток с носительством аллеля А по rs2285052 (1 и 2-я группы) по сравнению с носительницами аллеля С (3-я группа) статистически значимо чаще отмечались качественные нарушения кровотока на уровне субэндометриальной зоны и эндометрия. Также у женщин с носительством

Таблица 5. Внутриматочная перфузия и ЧНБ в зависимости от гаплотипов гена MMP2**Table 5. Endometrial and subendometrial perfusion and pregnancy rate depending on MMP2 gene haplotypes**

	1-я группа rs2285052(A) rs243865(T)		2-я группа rs2285052(A) rs243865(C)		3-я группа (контрольная) rs2285052(C/C) rs243865(C/C)	
	%	ОШ (95% ДИ)	%	ОШ (95% ДИ)	%	ОШ (95% ДИ)
Сниженный субэндометриальный кровоток (2–3 балла)	40,6	2,13 (0,89–5,08)	44,4	3,18 (1,42–7,14)	19,4	1,00
Сниженный кровоток эндометрия (2–3 балла)	68,8*	2,73 (1,15–6,48)	55,6	1,94 (0,90–4,17)	36,1*	1,00
Отсутствие визуализации СА	28,1	2,90 (1,07–7,83)	14,8	1,61 (0,62–4,18)	11,1	1,00
Отсутствие беременности	65,6*	3,08 (1,29–7,38)	51,9	1,94 (0,91–4,16)	36,1*	1,00
Потери в I триместре	12,5	1,18 (0,34–4,11)	11,1	1,00 (0,30–3,27)	8,3	1,00
Роды	21,9*	0,26 (0,10–0,69)	37,0	0,49 (0,22–1,10)	55,6*	1,00

*Статистически значимые различия между группами с использованием критериев χ^2 и Фишера.**Таблица 6. Внутриматочная перфузия и ЧНБ в зависимости от SNP rs2285052 и rs243865 гена MMP2****Table 6. Endometrial and subendometrial perfusion and pregnancy rate depending on SNP rs2285052 and rs243865 of the MMP2 gene**

	rs2285052(A) 1 и 2-я группы	rs2285052(C) 3-я группа	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)	rs243865(T) 1-я группа	rs243865(C) 2 и 3-я группа	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
	%	%			%	%		
Сниженный субэндометриальный кровоток (2–3 балла)	42,4	19,4	0,038	3,05 (1,15–8,06)	40,6	30,2	>0,05	1,58 (0,65–3,85)
Сниженный кровоток эндометрия (2–3 балла)	62,7	36,1	0,021	2,98 (1,26–7,04)	68,8	44,4	0,043	2,75 (1,12–6,75)
Отсутствие визуализации СА	22,0	11,1	>0,05	2,26 (0,68–7,57)	28,1	12,7	>0,05	2,69 (0,92–7,84)
Отсутствие беременности	59,3	36,1	0,047	2,58 (1,10–6,07)	65,6	42,9	0,060	2,55 (1,05–6,16)
Потери в I триместре	11,9	8,3	>0,05	1,48 (0,36–6,13)	12,5	9,5	>0,05	1,36 (0,35–5,20)
Роды	28,8	55,6	0,017	0,32 (0,14–0,77)	21,9	47,6	0,027	0,31 (0,12–0,82)

Таблица 7. Внутриматочная перфузия и ЧНБ при носительстве rs2285052(A) в зависимости от SNP rs243865**Table 7. Endometrial and subendometrial perfusion and pregnancy rate in patients with rs2285052(A) depending on SNP rs243865 of the MMP2 gene**

	1-я группа rs2285052(A) rs243865(T)	2-я группа rs2285052(A) rs243865(C)	<i>p</i>	ОШ (95% ДИ)
	%	%		
Сниженный субэндометриальный кровоток (2–3 балла)	40,6	44,4	>0,05	0,855 (0,303–2,411)
Сниженный кровоток эндометрия (2–3 балла)	68,8	55,6	>0,05	1,760 (0,606–5,107)
Отсутствие визуализации СА	28,1	14,8	>0,05	2,250 (0,606–8,355)
Отсутствие беременности, %	65,6	51,9	>0,05	1,773 (0,620–5,065)
Потери в I триместре, %	12,5	11,1	>0,05	0,476 (0,151–1,497)
Роды, %	21,9	37,0	>0,05	1,143 (0,232–5,622)

аллеля А по rs2285052 в сопоставлении с носительницами аллеля С значимо реже наступали беременность и роды.

Сходные тенденции обнаружены при наличии полиморфизма rs243865: у пациенток с носительством rs243865(T) из 1-й группы по сравнению с женщинами rs243865(C) – группа 2+3 – чаще обнаруживался сниженный кровоток в эндометрии, а также отмечался меньший шанс наступления беременности и родов.

Полиморфизмы rs243865 и rs2285052 сцеплены между собой, и вследствие этого наличие одного аллеля часто определяет присутствие другого. Если выявление одного из генотипов с высокой долей вероятности означает наличие второго, установление второго полиморфизма может не давать дополнительной диагностической информации. Для

оценки клинической значимости идентификации полиморфизма rs243865 авторы провели сравнение 1 и 2-й групп, т.е. определили значение носительства аллеля rs243865(T) при наличии у пациентки rs2285052(A). Статистически значимых различий между группами не выявили (табл. 7).

Как следует из табл. 7, при наличии аллеля А rs2285052 носительство аллеля Т rs243865 значимо не влияет на интенсивность перфузии эндометрия и субэндометриальной зоны, ЧНБ и родов.

Обсуждение

Как показали результаты исследования авторов, наличие минорных аллелей гена MMP2 не оказывало статистически значимого влияния на толщину М-Эхо, количественные по-

казатели оценки кривых скоростей кровотока сосудов матки, однако вызывало существенные качественные нарушения кровотока на уровне мелких сосудов, выражавшиеся в обеднении сосудистого рисунка эндометрия и субэндометриальной зоны.

В ранние сроки беременности MMP2 представляет собой ключевой фермент инвазии трофобласта [7]. Важным параметром, влияющим на имплантацию, является значение толщины эндометрия. Так, показано, что толщина эндометрия выше в циклах, завершившихся беременностью, по сравнению с циклами, в которых она не наступила [18, 19]. По данным метаанализа 23 клинических исследований, при наличии тонкого эндометрия ≤ 7 мм в день переноса эмбриона ЧНБ в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) была значимо ниже, чем у пациенток с толщиной эндометрия более 7 мм [18]. Также у женщин с тонким эндометрием наблюдалась тенденция к снижению продолжительности беременности и меньшее число живорожденных. По мнению других авторов, толщина М-Эхо не всегда коррелирует с ЧНБ [20].

Одними из критериев, влияющих на ЧНБ и вынашивание беременности, по мнению ряда ученых, являются количественные параметры кривых скоростей кровотока сосудов матки [21–23]. Значение количественных показателей гемодинамики сосудов матки в прогнозировании наступления и исхода беременности изучалось преимущественно у пациенток с привычным невынашиванием беременности или при проведении ВРТ. Многие авторы отмечают, что у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе значение PI, систоло-диастолическое отношение, индекс резистентности (RI) сосудов матки значимо выше, чем у здоровых женщин [21, 22]. М. Ivanovski и соавт. выявили, что пациентки с наступившей впоследствии беременностью имели статистически значимо более низкие средние значения PI и RI маточных артерий по сравнению с пациентками без беременности [23]. Напротив, по данным некоторых ученых, при проведении ВРТ количественные показатели гемодинамики маточных артерий не влияют на ЧНБ, репродуктивных потерь, внематочной беременности, нормальных родов, преждевременных родов, осложнений беременности (задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия) [24, 25].

Более достоверным критерием, коррелирующим с частотой наступления беременности, по мнению многих авторов, является интенсивность перфузии субэндометриального и эндометриального слоев при проведении УЗИ [1–3]. Показано, что интенсивность перфузии субэндометрия и эндометрия достоверно чаще снижена у пациенток с бесплодием неясного генеза по сравнению с фертильными женщинами [2]. L. Chien и соавт. отметили, что ЧНБ у пациенток с визуализацией как эндометриального, так и субэндометриального кровотока была выше, чем у женщин только с субэндометриальным кровотоком, и самой низкой – у пациенток без эндометриально-субэндометриального кровотока [3].

Перспективным методом определения предрасположенности к многофакторному заболеванию является выявление связанных с болезнью гаплотипов [14, 15]. В данной работе впервые описана частота нарушений перфузии в зависимости от гаплотипов rs2285052(-955A/C) и rs243865(-1306C/T) гена MMP2 у женщин, планирующих беременность. Авторам не удалось обнаружить другие работы, изучающие влияние гаплотипов, а не отдельных полиморфизмов гена MMP2, на ЧНБ и возникновение бесплодия, но существует ряд исследований, оценивавших ассоциацию различных гаплотипов гена MMP2 с другими акушерско-гинекологическими про-

блемами (эндометриозом, привычным невынашиванием беременности и гипертензивными расстройствами при беременности), выявлена ассоциация некоторых гаплотипов гена MMP2 с риском привычного невынашивания беременности и эндометриозом [12, 26, 27].

Важным итогом проведенного исследования авторов явилось обнаружение связи между носительством аллеля A rs2285052(-955A/C) гена MMP2 и более низкой ЧНБ. Ранее эту взаимосвязь в литературе не описывали. Также авторы статьи подтвердили ранее рассматриваемое в исследованиях негативное влияние носительства аллеля T rs243865. Однако совместное определение полиморфизмов rs2285052 и rs243865, по-видимому, не дает дополнительной информации о прогнозе. Носительство аллеля A rs2285052 ассоциировано с более низкими (по сравнению с T rs243865) шансами наступления беременности и высокими шансами развития нарушений перфузии эндометрия. При наличии аллеля A rs2285052 носительство аллеля T rs243865 не приводит к статистически значимому изменению этих шансов. Таким образом, обнаруженная авторами статьи ассоциация говорит о том, что определение полиморфизма rs2285052(-955A/C) гена MMP2 для диагностики и прогнозирования может быть более предпочтительно, чем определение rs243865.

Об изменении экспрессии MMP2 при наличии аллельного полиморфизма в локусах rs243865 и rs2285052 гена MMP2 указывается в ряде исследований [9, 10, 28].

Известно, что при наличии T-аллеля rs243865 экспрессия MMP2 снижается [9]. В китайской популяции C/T-генотип и T-аллель rs243865 значимо повышали риск невынашивания беременности: при сравнении генотипа C/T с C/C ОШ (95% ДИ) составило 1,926 (1,101–3,368); аллеля T в сопоставлении с C – 1,751 (1,146–2,676), что может свидетельствовать о неблагоприятном влиянии низких уровней MMP2 [12]. В другом исследовании инвазивная способность клеток трофобласта на сроке беременности 6–8 нед была снижена с помощью антител к MMP2, что также говорит о благоприятной роли низких уровней MMP2 [7].

Как низкий, так и чрезмерно высокий уровни MMP2 являются неблагоприятными, а успешная имплантация может зависеть от баланса между активацией и ингибированием MMP. N. Yoshii и соавт. связывают повторные неудачи имплантации при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) с неблагоприятными для имплантации условиями в полости матки, возникающими из-за чрезмерно повышенной активности MMP2 [29]. Она часто наблюдается при хроническом эндометрите, когда возрастает уровень воспалительного цитокина интерлейкина-1 β , индуктора MMP2 [29, 30]. N. Inagaki и соавт. также сообщили о значительно более высокой внутриматочной активности MMP2 у женщин с повторными неудачами имплантации при ЭКО по сравнению с фертильными женщинами [30]. В данном исследовании повышенные уровни интерлейкина-1 β и MMP2 выявили у пациенток с повторными неудачами имплантации, у которых при гистологическом исследовании не было признаков хронического эндометрита.

Напротив, некоторые источники свидетельствуют об отсутствии ассоциации уровня MMP2 с наступлением беременности. V. Maia-Filho и соавт. не обнаружили корреляции между экспрессией MMP2 в эндометрии в период окна имплантации в цикле, предшествующем ЭКО, и результатом ЭКО [31]. D. Ramu и соавт. говорят об отсутствии ассоциации между вариантами rs243865 (-1306 C/T) гена MMP2 и наличием у пациентки привычного невынашивания беременности [32]. S. Neto и соавт. изучали влияние уровня

ММР2 на особенности материнского и плодового кровотока у беременных после 12 нед (оценивались PI в маточных артериях и RI в артерии пуповины и средней мозговой артерии плода) [33]. Ученые не обнаружили изменений уровня ММР2 в зависимости от срока беременности и не выявили его корреляции с параметрами материнского и плацентарного кровотока у беременных.

Авторы статьи предполагают, что одной из причин снижения фертильности у пациенток с аллельным полиморфизмом гена ММР2 могут быть нарушения перфузии матки, связанные с изменением активности ММР2, опосредованно влияющей на ангиогенез.

Заключение

Таким образом, у пациенток с носительством аллелей A rs2285052 и T rs243865 гена ММР2 статистически значимо чаще выявляются качественные нарушения кровотока на уровне мелких сосудов, выражающиеся в обеднении сосудистого рисунка эндометрия и субэндометриальной зоны, что может приводить к бесплодию. Эти ассоциации сильнее выражены для полиморфизма rs2285052, что продемонстрировано впервые. Одновременное определение полиморфизма rs2285052 и rs243865 не дает дополнительной информации по сравнению с определением только rs2285052.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» и с использованием оборудования, приобретенного по программе научного развития университета.

Funding. This study was conducted under the state assignment for Lomonosov Moscow State University using the equipment acquired as part of the Scientific Development Program of Lomonosov MSU.

Литература/References

- Sardana D, Upadhyay A, Deepika K, et al. Correlation of subendometrial-endometrial blood flow assessment by two-dimensional power Doppler with pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(2):130.
- Троскина Е.Ю. Бесплодие неясного генеза. Значение внутриматочной перфузии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014 [Troskina E. Besplodie nejasnogo geneza. Znachenie vnutrimatichnoj perfuzii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2014 (in Russian)].
- Chien LW, Au HK, Chen PL, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 2002;78(2):245-51. DOI:10.1016/s0015-0282(02)03223-5
- Jokimaa V, Oksjoki S, Kujari H, et al. Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular matrix in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages. *Mol Hum Reprod.* 2002;8(12):1111-6. DOI:10.1093/molehr/8.12.1111
- O'Reilly MS, Wiederschain D, Stetler-Stevenson WG, et al. Regulation of Angiostatin Production by Matrix Metalloproteinase-2 in a Model of Concomitant Resistance. *J Biol Chem.* 1999;274(41):29568-71.
- Fernandez-Patron C, Martinez-Cuesta MA, Salas E, et al. Differential regulation of platelet aggregation by matrix metalloproteinases-9 and -2. *Thromb Haemost.* 1999;82(6):1730-5.
- Staun-Ram E, Goldman S, Gabarin D, Shalev E. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP-2 and -9) in human trophoblast invasion. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004;2:59. DOI:10.1186/1477-7827-2-59
- Salamonsen L. Role of proteases in implantation. *Rev Reprod.* 1999;4(1):11-22.
- Price SJ, Greaves DR, Watkins H. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene. Role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. *J Biol Chem.* 2001;276(10):7549-58. DOI:10.1074/jbc.M010242200
- Xu E, Xia X, Lü B, et al. Association of matrix metalloproteinase-2 and -9 promoter polymorphisms with colorectal cancer in Chinese. *Mol Carcinog.* 2007;46(11):924-9.
- Филипенкова Т.Е., Щербакова Л.Н., Балацкий А.В. и др. Полиморфизм генов, влияющих на ремоделирование соединительной ткани, у пациенток с бесплодием. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2020;7(3):158-64 [Filipenkova TE, Shcherbakova LN, Balatskii AV, et al. Polimorfizm genov, vliiaushchikh na remodelirovanie soedinitel'noi tkani, u patsientok s besplodiem. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva.* 2020;7(3):158-64 (in Russian)]. DOI:10.17816/2313-8726-2020-7-3-158-164
- Li L, Liu J, Qin S, Li R. The association of polymorphisms in promoter region of MMP2 and MMP9 with recurrent spontaneous abortion risk in Chinese population. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(40):e12561. DOI:10.1097/MD.00000000000012561
- Borghese B, Chiche JD, Vernerey D, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. *Hum Reprod.* 2008;23(5):1207-13. DOI:10.1093/humrep/den007
- Carlson CS, Eberle MA, Rieder MJ, et al. Selecting a Maximally Informative Set of Single-Nucleotide Polymorphisms for Association Analyses Using Linkage Disequilibrium. *Am J Hum Genet.* 2004;74(1):106-20.
- Трифоновна Е.А., Спиридонова М.Г., Габидулина Т.В., и др. Анализ структуры неравновесия по сцеплению и ассоциации полиморфных вариантов гена MTHFR с коронарным атеросклерозом. *Генетика.* 2012;48(10):1207-20 [Trifonova EA, Spiridonova MG, Gabidulina TV, et al. Analiz struktury neravnesiia po stseplenii i assotsiatsii polimorfnykh variantov gena MTHFR s koronarnym aterosklerozom. *Genetika.* 2012;48(10):1207-20 (in Russian)].
- Lewontin RC. The Interaction of Selection and Linkage. I. General Considerations; Heterotic Models. *Genetics.* 1964;49(1):49-67.
- Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics.* 2006;22(15):1928-9.
- Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):530-41. DOI:10.1093/humupd/dmu011
- Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril.* 2007;87(1):53-9.
- Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril.* 2008;89(1):111-7.
- Mansour GM, Hussein SH, Abd El Hady RM, et al. Uterine artery flow velocity waveform (FVW) type and subendometrial vascularity in recurrent pregnancy loss. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(4):527-32. DOI:10.1080/14767058.2018.1495190
- Yang W, Wu Z, Yu M, et al. Characteristics of midluteal phase uterine artery hemodynamics in patients with recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(7):1230-5. DOI:10.1111/jog.13944
- Ivanovski M, Damcevski N, Radevska B, Doicev G. Assessment of uterine artery and arcuate artery blood flow by transvaginal color Doppler ultrasound on the day of human chorionic gonadotropin administration as predictors of pregnancy in an in vitro fertilization program. *Akush Ginekol (Sofia).* 2012;51(2):55-60.
- Hoozemans DA, Schats R, Lambalk NB, et al. Serial uterine artery Doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF/ICSI cycles. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(4):432-8.

25. Isaksson R, Tiitinen A, Cacciatore B. Uterine artery impedance to blood flow on the day of embryo transfer does not predict obstetric outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(6):527-30. DOI:10.1046/j.1469-0705.2000.00133.x
26. Cho YJ, Kim NH, Jeong KA, et al. Association Between MMP-2 and TIMP-2 Gene Polymorphisms and Advanced-Stage Endometriosis in Korean Women. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(1):73-84.
27. Palei AC, Sandrim VC, Amaral LM, et al. Effects of Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 Polymorphisms on Responsiveness to Antihypertensive Therapy of Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012;111(4):262-7.
28. Singh N, Hussain S, Sharma U, et al. The protective role of the -1306C>T functional polymorphism in matrix metalloproteinase-2 gene is associated with cervical cancer: implication of human papillomavirus infection. *Tumor Biol.* 2016;37(4):5295-303.
29. Yoshii N, Hamatani T, Inagaki N, et al. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11(1):37.
30. Inagaki N, Stern C, McBain J, et al. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer. *Hum Reprod.* 2003;18(3):608-15. DOI:10.1093/humrep/deg139
31. Maia-Filho VO, Rocha AM, Ferreira FP, et al. Matrix Metalloproteinases 2 and 9 and E-Cadherin Expression in the Endometrium During the Implantation Window of Infertile Women Before In Vitro Fertilization Treatment. *Reprod Sci.* 2015;22(4):416-22.
32. Ramu D, Venkatesan V, Paul SFD, Koshy T. Genetic variation in matrix metalloproteinase MMP2 and MMP9 as a risk factor for idiopathic recurrent spontaneous abortions in an Indian population. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(7):945-9. DOI:10.1007/s10815-017-0939-x
33. Neto SDJ, Machado JS, Araujo Júnior E, et al. Longitudinal assessment of maternal-fetal Doppler parameters and maternal plasma level of matrix metalloproteinases 2 and 9. *J Matern Neonatal Med.* 2016;29(24):3967-70. DOI:10.3109/14767058.2016.1152247

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска и особенности течения COVID-19 у беременных: сравнительный анализ эпидемических вспышек 2020 и 2021 г.

Т.Е. Белокрыницкая^{✉1}, Н.И. Фролова¹, К.А. Колмакова¹, Е.А. Шаметова²

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;

²ГУЗ «Городская клиническая больница №1» Минздрава России, Чита, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить факторы риска, особенности течения и исходы COVID-19 у беременных в периоды эпидемических подъемов заболеваемости 2020 и 2021 г. Материалы и методы. В исследование вошли 163 беременные с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией в мае – декабре 2020 г. (1–2-я волна эпидемии) и 158 беременных, заболевших новой коронавирусной инфекцией в мае – августе 2021 г. (3-я волна эпидемии). Пациентки всех групп были сопоставимы по возрасту (18–35 лет), социальному статусу, паритету, индексу массы тела, не имели известных факторов риска COVID-19.

Результаты. Железодефицитная анемия, курение, принадлежность к бурятской этнической группе оказались устойчивыми факторами риска COVID-19 у беременных. В 1-й год пандемии из клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у беременных преобладали anosmia (87,7%), сонливость (68,7%), одышка даже при легкой степени поражения легких (68,1%). В 3-ю волну 2-го года пандемии ведущими симптомами стали кашель (70,3% vs 38,7%, $p<0,001$), насморк (46,2% vs 3,7%, $p<0,001$), боли в горле (36,7% vs 3,7%, $p<0,001$); чаще регистрировались лихорадка выше 38°C (19,6% vs 7,4%, $p=0,006$), пневмонии при компьютерной томографии (61,4% vs 21,4%, $p<0,001$). Существенно повысилась частота возникновения тяжелых степеней поражения легких (при компьютерной томографии 3–4: 17,7% vs 4,9%; $p<0,001$) и госпитализаций в реанимационные отделения (11,4% vs 6,4%; $p=0,041$). Возникла потребность в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких (1,89% vs 0%; $p=0,118$). Зарегистрирован 1 летальный исход (0,63% vs 0%; $p=0,492$), который был связан с молниеносным течением COVID-19.

Заключение. Устойчивыми конфаундерами COVID-19 у беременных, не имеющих известных факторов риска в III триместре гестации, являются железодефицитная анемия, курение, принадлежность к бурятской этногруппе. Клиническое течение SARS-CoV-2-инфекции изменилось и стало более неблагоприятным: начали преобладать симптомы острого респираторного заболевания (кашель, насморк, боли в горле), возросли частота и тяжесть пневмоний, летальных исходов.

Ключевые слова: беременность, коронавирусная инфекция, COVID-19, клиника, пневмония, факторы риска, исходы

Для цитирования: Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Колмакова К.А., Шаметова Е.А. Факторы риска и особенности течения COVID-19 у беременных: сравнительный анализ эпидемических вспышек 2020 и 2021 г. Гинекология. 2021; 23 (5): 421–427. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201107

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: a comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021

Tatiana E. Belokrinitskaya^{✉1}, Nataly I. Frolova¹, Kristina A. Kolmakova¹, Evgeniya A. Shametova²

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

²City Clinical Hospital №1, Chita, Russia

Abstract

Aim. To compare risk factors, features of COVID-19 course and outcomes in pregnant women during epidemic increase in incidence in 2020 and 2021.

Materials and methods. The study included 163 pregnant women with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection within May – December 2020 (1st–2nd waves of the epidemic) and 158 pregnant women who had new coronavirus infection within May – August 2021 (3rd wave of the epidemic). Patients in all groups were comparable in age (18–35 years), social status, parity, body mass index, and had no known risk factors for COVID-19.

Results. Iron deficiency anemia, smoking, belonging to the Buryat ethnic group were recognized as persistent risk factors for COVID-19 in pregnant women. Over the 1st year of the pandemic, in pregnant women, the following clinical manifestations of novel coronavirus infection were commonly seen: anosmia (87.7%), somnolence (68.7%),

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Фролова Наталия Ивановна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Колмакова Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та, ФПК и ППС ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: kristino4ka100@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8817-6072

Шаметова Евгения Александровна – врач акушер-гинеколог инфекционного моностационара ГУЗ ГКБ №1. E-mail: solnce181190@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2205-2384

[✉]Tatiana E. Belokrinitskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Chita State Medical Academy. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Nataly I. Frolova – D. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Kristina A. Kolmakova – Assistant, Chita State Medical Academy. E-mail: kristino4ka100@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8817-6072

Evgeniya A. Shametova – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №1. E-mail: solnce181190@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2205-2384

shortness of breath even with a mild lung damage (68.1%). In the 3rd wave of the 2nd year of the pandemic, the leading signs and symptoms were cough (70.3% vs 38.7%, $p < 0.001$), runny nose (46.2% vs 3.7%, $p < 0.001$), sore throat (36.7% vs 37%, $p < 0.001$); an increase in body temperature above 38°C (19.6% vs 7.4%, $p = 0.006$), pneumonia detected by computed tomography (61.4% vs 21.4%; $p < 0.001$). There was a significant increase in the incidence of severe lung lesions (with computed tomography 3–4: 17.7% vs 4.9%; $p < 0.001$) and admissions to intensive care units (11.4% vs 6.4%; $p = 0.041$). There was a need for invasive mechanical ventilation (1.89% vs 0%; $p = 0.118$). There was 1 death (0.63% vs 0%; $p = 0.492$), which was associated with the fulminant course of COVID-19.

Conclusion. Persistent COVID-19 confounders in pregnant women who have no known risk factors in the third trimester of gestation are iron deficiency anemia, smoking, and belonging to the Buryat ethnic group. The clinical course of SARS-CoV-2 infection has changed and became more unfavorable: symptoms of acute respiratory disease (cough, runny nose, sore throat) began to prevail, the rate and severity of pneumonia and rate of mortality increased.

Keywords: pregnancy, coronavirus infection, COVID-19, clinic, pneumonia, risk factors, outcomes

For citation: Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA. Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: a comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021. *Gynecology*. 2021; 23 (5): 421–427. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201107

Введение

Второй год человечество живет в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) – COVID-19, которая началась в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй (Китай) и стремительно распространилась по всем странам мира за счет активной миграции населения и высокой контагиозности возбудителя – вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) [1, 2].

По данным системы всемирного мониторинга заболеваемости, эпидемический процесс в настоящее время продолжается, возникают периоды пиковых подъемов заболеваемости и летальности населения, которые затем сменяются периодами снижения численности заболевших [3]. В глобальном масштабе с 11.03.2020, когда Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально объявила миру о начале пандемии НКИ COVID-19, зарегистрировано уже 3 волны пандемии [3].

В мировой и отечественной научной литературе опубликовано много сведений о заболеваемости и смертности населения различных возрастных, медико-социальных, этнических групп, описаны клинические особенности и исходы SARS-CoV-2-инфекции у разных категорий пациентов [4–8].

Большое внимание уделяется факторам риска и течению инфекции COVID-19 у беременных. Общеизвестно, что группу риска по COVID-19 составляют беременные, роженицы и родильницы в возрасте старше 35 лет, с избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией [4, 8–10].

Опыт показывает, что молодые матери, не имеющие известных факторов риска и преморбидного фона, также вносят определенный вклад в формирование показателей неблагоприятных материнских и перинатальных исходов при SARS-CoV-2-инфекции [5, 8].

Цель исследования – сравнить факторы риска, особенности течения и исходы COVID-19 у беременных в периоды эпидемических подъемов заболеваемости 2020 и 2021 г.

Материалы и методы

В исследование вошли 163 беременные с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией в апреле – декабре 2020 г., т.е. в 1–2-ю волну пандемии (1-я группа), и 158 беременных, перенесших НКИ в мае – августе 2021 г., т.е. в 3-ю волну эпидемического цикла (2-я группа). Диагноз «НКИ COVID-19» во всех случаях подтвержден методом полимеразной цепной реакции: вирус SARS-CoV-2 обнаружен в назофарингеальном материале [9]. Для оценки факторов риска заболевания использовали сведения 200 беременных, не заболевших COVID-19 (по 100 женщин в аналогичные периоды 2020 и 2021 г.). Пациентки сравниваемых групп находились в III триместре гестации, были сопоставимы по возрасту (18–35 лет), социальному статусу, паритету, индексу массы тела, не имели в анамнезе и в настоящем тяжелой экстрагенитальной патологии, ВИЧ-инфекции, туберкулеза.

Качественные данные представлены в виде числа n и % (число больных с данным признаком, процент от их числа в группе) или десятичной доли единицы (p).

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10. Достоверность разницы между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t), между долями – по критерию χ^2 . Значения считали статистически достоверными при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Силу связи между изучаемым признаком и заболеванием COVID-19 оценивали по величине показателя отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

Результаты

Согласно критериям включения в исследование пациентки групп сравнения не имели различий в возрасте и социальном статусе, у них отсутствовали тяжелая экстрагенитальная патология, ВИЧ-инфекция, туберкулез. Средний возраст пациенток сравниваемых групп был сопоставим: 28,3±3,8 года vs 31,4±2,6 года и 29,6±3,5 года vs 30,3±2,9 года (соответственно заболевшие vs не заболевшие в 2020 и 2021 г.); $p > 0,05$.

На 1–2-й волне эпидемического цикла нами проанализированы факторы риска заболеваемости беременных COVID-19 на основе расчета ОШ в группах заболевших/незаболевших беременных (ОШ1) и небеременных пациенток с НКИ (ОШ2) [8]. Соответственно заявленным группам сравнения установлена ассоциативная связь между SARS-CoV-2-инфекцией у беременных и наличием железодефицитной анемии – ЖДА [Международная классификация болезней 10-го пересмотра – МКБ-10: D50] (44,2% vs 12%, ОШ1 5,8, ДИ 3,0–11,4; 44,2% vs 15%, ОШ2 4,5, ДИ 2,3–8,41); наличием вегетососудистой дистонии – ВСД [МКБ-10: G90.8] (21,5% vs 14%, ОШ1 1,7, ДИ 0,85–3,31; 21,5% vs 11%, ОШ2 2,2, ДИ 1,07–4,59); принадлежностью к восточноазиатской этнической группе – субпопуляции бурят (36,2% vs 24%, ОШ1 1,8, ДИ 1,03–3,14; 36,2% vs 24%, ОШ2 2,3, ДИ 1,26–4,07); курением (60% vs 33%, ОШ1 3,1, ДИ 1,82–5,16; 60% vs 40%, ОШ2 2,6, ДИ 1,36–3,76); табл. 1.

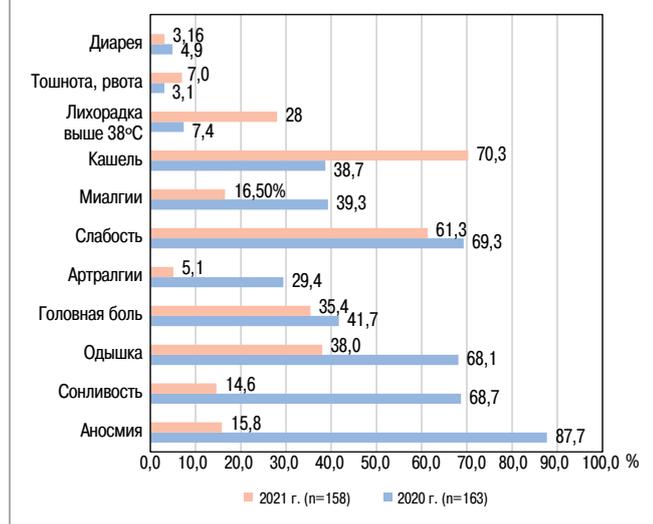
Большинство конфаундинг-факторов COVID-19, выявленных в 1-й год пандемии, продемонстрировало свою значимость и в 3-ю волну эпидемического цикла вируса SARS-CoV-2, однако сила их влияния изменилась. ЖДА по-прежнему проявила наибольшую ассоциативную связь с НКИ (51,4% vs 15%, ОШ 6,1, ДИ 3,25–11,5). Отметим, что в сравнении с периодом с апреля по декабрь 2020 г. частота выявления ЖДА возросла на 7,2% среди матерей с COVID-19 (44,2% vs 51,4%, $p = 0,140$).

Далее в порядке ранжирования статистической значимости следовали принадлежность к бурятской субпопуляции (43% vs 17%, ОШ 3,7, ДИ 2,03–6,79) и курение (49,3% vs 35%, ОШ 1,8, ДИ 1,08–3,03). ВСД не подтвердила влияния на заболеваемость COVID-19, как в начале эпидемии (10,1% vs 7%, ОШ 1,5, ДИ 0,59–3,78); см. табл. 1.

Таблица 1. Кофакторы риска COVID-19 у беременных женщин в 1–2 и 3-ю волны эпидемии НКИ**Table 1. Risks co-factors of COVID-19 in pregnant women during 1–2nd and 3rd waves of epidemic**

Признак (МКБ-10)	1–2-я волна эпидемии, 2020				3-я волна эпидемии, 2021			
	беремен- ные с COVID-19, n=163 (%)	беремен- ные, не за- болевшие COVID-19, n=100 (%)	$\chi^2; p_1$	ОШ ₁ (95% ДИ)	беремен- ные с COVID-19, n=158 (%)	беременные, не заболевшие COVID-19, n=100 (%)	$\chi^2; p_2$	ОШ ₂ (95% ДИ)
ВСД (G90.8)	35 (21,5)	11 (11)	4,0; 0,046*	2,2 (1,07–4,59)**	16 (10,1)	7 (7)	0,74; 0,502	1,5 (0,59–3,78)
ЖДА (D50)	72 (44,2)	15 (15)	23,8; <0,001*	4,5 (2,39–8,41)**	82 (51,4)	15 (15)	35,5; <0,001*	6,1 (3,25–11,5)
Табакокурение	98 (60)	40 (40)	9,3; 0,003*	2,3 (1,36–3,76)**	78 (49,3)	35 (35)	5,1; 0,029*	1,8 (1,08–3,03)**
Бурятская субпопуляция	59 (36,2)	20 (20)	7,0; 0,009*	2,3 (1,26–4,07)**	68 (43,0)	17 (17)	3,7; <0,001*	3,7 (2,03–6,79)**

Примечание. χ^2 , ОШ₁ – сравнение между группами беременных с COVID-19 и не заболевших в 1–2-ю волну эпидемии 2020 г.; χ^2 , ОШ₂ – сравнение между группами беременных с COVID-19 и не заболевших в 3-ю волну эпидемии 2021 г.; *различия между группами статистически значимы ($\chi^2 > 3,84$, $p \leq 0,05$); **существует взаимосвязь между признаком и заболеванием COVID-19 (ОШ > 1 при 95% ДИ).

Рис. 1. Сравнительная характеристика клинических симптомов COVID-19 у беременных в 2020 и 2021 г.**Fig. 1. Comparative characteristic of clinical symptoms of COVID-19 in pregnant women in 2020 and 2021.**

На рис. 1 представлены клинические симптомы SARS-CoV-2-инфекции у беременных в 1–2 и 3-ю волны эпидемии НКИ.

В 1-й год эпидемии у беременных с наибольшей частотой встречались такие клинические симптомы НКИ, как: потеря обоняния – аносмия (87,7%), слабость (69,3%), сонливость (68,7%), одышка даже при легкой степени поражения легких (68,1%), головная боль (41,7%), боли в суставах (29,4%). В 3-ю волну 2-го года пандемии COVID-19 клиническая картина претерпела существенные изменения, и преобладающими симптомами стали кашель (70,3% vs 38,7%; $\chi^2=26,1$, $p<0,001$), насморк (46,2% vs 3,7%; $\chi^2=78,2$, $p<0,001$), боли в горле (36,7% vs 3,7%; $\chi^2=28,9$, $p<0,001$); чаще регистрировалась лихорадка выше 38°C (19,6% vs 7,4%; $\chi^2=8,0$, $p=0,006$). Статистически значимо реже стали отмечаться потеря обоняния (15,8% vs 87,7%; $\chi^2=95,7$, $p<0,001$), сонливость (14,6% vs 68,7%; $\chi^2=39,6$, $p<0,001$), одышка (38,0% vs 68,1%; $\chi^2=29,3$, $p<0,001$), боли в мышцах (39,30% vs 16,5%; $\chi^2=20,7$, $p<0,001$) и суставах (10,1% vs 29,4%; $\chi^2=17,8$, $p<0,001$). В сравнимые периоды эпидемии с равной частотой встречались слабость (61,3% vs 69,3%; $\chi^2=4,6$, $p=0,039$), головная боль (35,4% vs 41,7%; $\chi^2=1,7$, $p=0,254$), тошнота, рвота (3,1% vs 7,0%; $\chi^2=2,6$, $p=0,129$), диарея (4,9% vs 3,2%; $\chi^2=0,6$, $p=0,574$); рис. 1.

В 3-ю волну эпидемического цикла вируса SARS-CoV-2 в 2021 г. у беременных при компьютерной томографии (КТ)

Таблица 2. Течение и исход COVID-19 у беременных женщин в 1–2 и 3-ю волны эпидемии НКИ**Table 2. Course and outcome of COVID-19 in pregnant woman during 1–2nd and 3rd waves of epidemic**

Показатели	Беременные с COVID-19		$\chi^2; p$	ОШ (95% ДИ)
	1–2-я волна, n=163 (%)	3-я волна, n=158 (%)		
КТ-0	128 (78,6)	61 (38,6)	52,8;	0,17 (0,11–0,28)
Пневмонии по КТ	35 (21,4)	97 (61,4)	<0,001	
КТ-1	15 (9,2)	36 (22,8)	11,1; 0,001	2,9 (1,52–5,57)
КТ-2	12 (7,4)	33 (20,9)	12,2; 0,001	3,3 (1,65–6,7)
КТ-3	8 (4,9)	18 (11,4)	4,7; 0,040	2,5 (1,06–5,98)
КТ-4	0	10 (6,3)	10,7; 0,001	–
Лечение в РАО	8 (6,4)	18 (11,4)	4,5; 0,041	2,5 (1,05–5,91)
Инвазивная ИВЛ	0	3 (1,89)	3,1; 0,118	–
<i>Исход для матери</i>				
Благоприятный	163 (100)	157 (99,37)		
Летальный	0	1 (0,63)	1,0; 0,492	–

Примечание. РАО – реанимационно-анестезиологическое отделение.

пневмонии диагностированыкратно чаще (21,4% vs 61,4%; $\chi^2=52,8$, $p<0,001$); табл. 2. Существенно повысились частота и относительный риск тяжелого поражения легких (КТ-3–4) [9]: 4,9% vs 17,7% ($\chi^2=13,2$, $p<0,001$; ОШ 4,2, ДИ 1,84–9,47). В связи с этим значительно возросла необходимость лечения в условиях реанимационно-анестезиологического отделения (6,4% vs 11,4%; $\chi^2=4,5$, $p=0,041$; ОШ 2,5, ДИ 1,05–5,91), появилась потребность в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких – ИВЛ (0% vs 1,89%; $\chi^2=3,1$, $p=0,118$). Зарегистрирован 1 летальный исход (0% vs 0,63%; $\chi^2=1,6$, $p=0,201$), который был связан с молниеносным течением НКИ при своевременной госпитализации пациентки со среднетяжелой формой заболевания.

Обсуждение

При анализе кофакторов заболеваемости COVID-19 молодых матерей (<35 лет), не имеющих известных факторов риска (избыток массы тела/ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет) [9, 10], наиболее значимая ассоциация установлена для ЖДА (ОШ 6,1, ДИ 3,25–11,5). Современные научные исследования продемонстрировали, что ЖДА сопровождается иммунными нарушениями, степень выраженности которых напрямую коррелирует с уровнем гемоглобина. Y. Tang и соавт. (2006 г.), а также S. Garzon и соавт. (2020 г.) объясняют повышенную частоту инфекционных заболеваний у беременных с ЖДА уменьшением показателей численности лимфоцитов с маркерами

CD3+ и CD4+, соотношения CD4+/CD8+, снижением уровня сывороточного интерлейкина-2 и иммуноглобулина G [11, 12].

В руководстве ВОЗ по организации антенатальной помощи (2016 г.) указано, что дефицит железа неблагоприятно влияет на состояние иммунной системы и заболеваемость инфекционными болезнями [13].

Нами отмечено, что в сравнении с периодом с апреля по декабрь 2020 г. в мае – августе 2021 г. частота выявления ЖДА возросла на 7,2% среди матерей с COVID-19. Данный факт можно объяснить сезонностью возникновения железодефицитных состояний и анемий как у беременных, так и в общей популяции [14, 15].

Более высокий удельный вес беременных с ЖДА мы обнаружили в мае – августе 2021 г. Исследователи разных стран показали, что в сухое и теплое время года частота ЖДА возрастает, тогда как в дождливые и холодные месяцы – снижается [14, 15]. На наш взгляд, наиболее корректно использовать для сравнения исследование A. Ronnenberg и соавт. (2000 г.) [14], проведенное в Китае, климато-географически сходном регионе, с которым Забайкальский край имеет общие внешние границы. На основе 2-летнего проспективного наблюдения 563 замужних некурящих женщин в возрасте 20–34 лет эти авторы также показали, что уровни гемоглобина и ферритина достигают минимальных значений в летнее время [14].

ЖДА является модифицируемым фактором риска заболеваемости беременных COVID-19. Так, Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) рекомендует при первом родовом посещении всем беременным назначать прием низких доз железа [16].

Согласно новейшим практическим рекомендациям Американского общества акушеров-гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG), вышедших в августе 2021 г., рекомендуемая суточная норма потребности железа во время беременности составляет 27 мг, а низкодозовые добавки железа рекомендуются начиная с I триместра (уровень А) [17].

Современная позиция ВОЗ по этой проблеме представлена в упомянутом руководстве по организации антенатальной помощи (2016 г.): всем беременным показан ежедневный прием внутрь препаратов железа в дозе 30–60 мг в пересчете на железо и фолиевую кислоту в дозе 400 мкг (0,4 мг) [13]. Когда анемия у беременных является серьезной проблемой общественного здравоохранения (т.е. когда по крайней мере у 40% беременных уровень гемоглобина <110 г/л), ежедневный прием препаратов железа в дозе 60 мг в пересчете на железо предпочтительнее приема в более низкой дозе. Если у беременной диагностирована анемия, ежедневная доза препаратов железа должна быть увеличена до 120 мг в пересчете на железо до тех пор, пока уровень гемоглобина не станет нормальным (110 г/л или выше). Затем может быть возобновлен прием препаратов железа в стандартной для беременных дозе для профилактики рецидива анемии. Эксперты ВОЗ особо подчеркивают, что эффективное общение с беременными по вопросам диеты и здорового питания, в том числе предоставление информации о пищевых источниках витаминов и минеральных веществ, а также о разнообразии питания, – неотъемлемая часть профилактики анемии и оказания качественной рододовой помощи [13].

В руководстве ВОЗ и практических рекомендациях ACOG отмечается, что низкие дозы железа во время беременности улучшают гематологические параметры мате-

ри, снижают вероятность дефицита железа и не связаны с осложнениями, за исключением пациентов с гемохроматозом или некоторыми другими генетическими нарушениями [13, 17].

Влияние этнической принадлежности на предрасположенность к заболеванию НКИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, также находится в фокусе современных исследований. М. Knight и соавт. (2020 г.) отметили, что у представительниц негроидной расы и других этнических меньшинств риск заболеваемости COVID-19 повышен [18].

Нами установлена взаимосвязь между принадлежностью матери к бурятской субпопуляции (восточноазиатская этническая группа) и повышенным риском заболевания НКИ. Во-первых, данный факт можно объяснить большей распространенностью в данной этногруппе генетических полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией и тромбофилиями [19, 20], которые клинически не реализовались ввиду молодого возраста пациенток, включенных в наше исследование. Во-вторых, установлено, что при попадании в кровотоки вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) и за счет этого влияет на состояние гемодинамики через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, отвечающую за тонус сосудистой стенки [21].

У. Сао и соавт. (2020 г.) обнаружили, что у восточноазиатских популяций экспрессия рецепторов АПФ-2 в тканях значительно выше. Данная особенность может указывать на более выраженную реакцию организма при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, а именно: при гипоксии возникает индуцированная ангиотензином II вазоконстрикция легких, которая изначально направлена на оптимизацию соотношения вентиляции и перфузии, однако вызывает и неблагоприятные гемодинамические эффекты [22].

Табакокурение как фактор риска продемонстрировало в нашем исследовании устойчивую ассоциацию с заболеваемостью НКИ в 2020 и 2021 г. Ранее в этой же популяции жителей Забайкальского края было показано, что курение является фактором риска заболеваемости матери пандемическим гриппом A(H1N1)09 [23], при котором тропность возбудителя к эпителию дыхательных путей была выше, чем к сосудам, как при SARS-CoV-2-инфекции [21, 22].

Сведения современной литературы убедительно обосновывают формирование преморбидного фона для заболевания COVID-19 у беременных при курении. Доказано, что комплекс вредных химических веществ (никотин, угарный газ, формальдегиды, бензпирен и др.), выделяющихся в процессе курения, оказывает на организм системное повреждающее действие как на тканевом, так и на клеточном уровне, негативно влияет на сосудистый эндотелий, вызывает тяжелые нарушения микроциркуляции и гемодинамики, включая систему «мать–плацента–плод» [24, 25].

Табачный дым подавляет двигательную активность эпителия, мукоцилиарный клиренс, функцию макрофагов и Т-лимфоцитов, тем самым усиливая повреждающее действие вирусов на респираторный тракт и способствуя еще большему размножению вирусных частиц [26].

Таким образом, ЖДА и курение являются модифицируемыми факторами риска заболеваемости матерей НКИ. Соответственно, в условиях пандемии COVID-19 профилактика и своевременная коррекция железодефицита, отказ от табакокурения при беременности приобретают еще большую значимость: они не только являются опциями по снижению акушерских и перинатальных осложнений [13, 27], но и выступают в роли дополнительных мер по уменьшению риска инфекционного заболевания.

Заключение

Устойчивыми конфаундерами COVID-19 у беременных, не имеющих известных факторов риска в III триместре гестации, являются ЖДА, курение, принадлежность к бурятской этногруппе. Клиническое течение SARS-CoV-2-инфекции изменилось и стало более неблагоприятным: начали преобладать симптомы острого респираторного заболевания (кашель, насморк, боли в горле), возросла частота и тяжесть пневмоний, летальных исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Выступление Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV 11.02.2020. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Ссылка активна на 15.08.2021 [WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Accessed: 15.08.2021 (in Russian)].
2. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 жителей Москвы в эпидемический период COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020;18(4):8-16 [Popova AY, Yezhlova EB, Melnikova AA, et al. Collective immunity to SARS-CoV-2 of Moscow residents during the COVID-19 epidemic period. *Infectious Diseases*. 2020;18(4):8-16 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2020-4-8-16
3. Коронавирус. Карта распространения и статистика. Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info>. Ссылка активна на 15.08.2021 [Koronavirus. Karta rasprostraneniia i statistika. Available at: <https://coronavirus-monitor.info>. Accessed: 15.08.2021 (in Russian)].
4. Di Mascio D, Sen C, Saccone G, et al. Risk factors associated with adverse fetal outcomes in pregnancies affected by Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A secondary analysis of the WAPM study on COVID-19. *J Perinat Med*. 2020;48(9):950-8. DOI:10.1515/jpm-2020-0355
5. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021:e2208. DOI:10.1002/rmv.2208
6. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22 – October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-7. DOI:10.15585/mmwr.mm6944e3
7. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2021;2:48-54 [Belokrinitskaya TE, Artyukov NV, Filippov OS, Frolova NI. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;2:48-54 (in Russian)].
8. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Шаповалов К.Г., и др. COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2021;23(3):255-9 [Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Shapovalov KG, et al. COVID-19 in pregnant and non-pregnant women of early reproductive age. *Gynecology*. 2021;23(3):255-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.3.200882
9. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Минздрав России. Версия 4. 05.07.2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf. Ссылка активна на 15.08.2021 [Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Ministry of Health of Russia. Version 4. 05.07.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf. Accessed: 15.08.2021 (in Russian)].
10. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 13: RCOG, 19.02.2021. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-02-19-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v13.pdf>. Accessed: 15.08.2021.
11. Tang YM, Chen XZ, Li GR, et al. Effects of iron deficiency anemia on immunity and infectious disease in pregnant women. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2006;35(1):79-81.
12. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, et al. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J*. 2020;35(5):e166. DOI:10.5001/omj.2020.108
13. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization. 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250796>. Accessed: 15.08.2021.
14. Ronnenberg AG, Goldman MB, Aitken IW, Xu X. Anemia and Deficiencies of Folate and Vitamin B-6 Are Common and Vary with Season in Chinese Women of Childbearing Age. *J Nutr*. 2000;130(11):2703-10. DOI:10.1093/jn/130.11.2703
15. Singh A, Grover K. Effect of Seasonal Variation in Iron Status. *Int J Med Sci*. 2013;6(2):77-83.
16. Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). April 3, 1998/47(RR-3); 1-36. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00051880.htm>. Accessed: 15.08.2021.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol*. 2021;138(2):e55-e64. DOI:10.1097/AOG.0000000000004477
18. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed infection in UK: National population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. DOI:10.1136/bmj.m2107
19. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Анохова Л.И. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности. Новосибирск: Наука, 2019 [Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Anohova LI. Molecular genetic predictors of pregnancy complications. Novosibirsk: Nauka, 2019 (in Russian)].
20. Страмбовская Н.Н. Клинические и некоторые патогенетические аспекты носительства генетического полиморфизма у больных острой и хронической ишемией мозга. Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2019 [Strambovskaya NN. Klinicheskie i nekotorye patogeneticheskie aspekty nositel'stva geneticheskogo polimorfizma u bol'nykh ostroi i khronicheskoi ishemiie mozga. Diss. ... d-ra med. nauk. Tomsk, 2019 (in Russian)].
21. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228-48. DOI:10.1002/path.5471
22. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6:11. DOI:10.1038/s41421-020-0147-1
23. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Грипп и беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015 [Belokrinitskaya TE, Shapovalov KG. Influenza and Pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
24. Abramovici A, Gandley RE, Clifton RG, et al. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: A secondary analysis. *BJOG*. 2015;122(13):1740-7. DOI:10.1111/1471-0528.13201

25. Грызунова Е.М., Совершаева С.Л., Соловьев А.Г., и др. Состояние гемодинамики в системе «мать–плацента–плод» у курящих беременных. *Экология человека*. 2016;9:15-20 [Gryzunova EM, Sovershaeva SL, Soloviev AG, et al. Hemodynamics state in “mother – placenta – fetus” system of pregnant smokers. *Human Ecology*. 2016;9:15-20 (in Russian)]. DOI:10.33396/1728-0869-2016-9-15-20
26. Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T. Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(8):381-6. DOI:10.1055/s-2005-863061
27. Долгушина Н.В., Артёмук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., и др. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2020. Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/288_1 15.03.2021. Ссылка активна на 15.08.2021 [Dolgushina NV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. Normal pregnancy. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. Available at: https://minzdravao.ru/sites/default/files/2020/1/normalnaya_beremennost.pdf. Accessed: 15.08.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности

Р.И. Габидуллина^{✉1}, А.В. Ганеева¹, Т.Н. Шигабутдинова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАЗУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия

Аннотация

Цель. Изучить современное состояние проблемы прогнозирования и профилактики преэклампсии с ранних сроков беременности.

Материалы и методы. В статье представлен обзор публикаций по результатам поиска в электронных ресурсах PubMed, Elibrary, EMBASE и Google Scholar.

Результаты. Известные на сегодня предикторы преэклампсии можно подразделить на биохимические и гемодинамические. Ряд маркеров демонстрирует прогностическую значимость уже на ранних сроках гестации. Для прогнозирования преэклампсии создаются алгоритмы, включающие различные комбинации ее предикторов и материнских факторов риска.

Заключение. Предикция преэклампсии постепенно переходит из теории в практическую деятельность. Становятся доступными средства раннего ее прогнозирования – до срока гестации 14 (+6) нед, что открывает возможности для проведения адресной и своевременной профилактики.

Ключевые слова: преэклампсия, предикторы, модели прогнозирования

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Ганеева А.В., Шигабутдинова Т.Н. Предикторы преэклампсии. Скрининг и профилактика в I триместре беременности. Гинекология. 2021; 23 (5): 428–434. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201213

REVIEW

Predictors of preeclampsia. Screening and prophylaxis in the I trimester of pregnancy

Rushania I. Gabidullina^{✉1}, Albina V. Ganeeva¹, Tatiana N. Shigabutdinova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

Abstract

Aim. To examine the current state of the problem of the prediction of preeclampsia in early pregnancy.

Materials and methods. The article provides an overview of publications based on search results in electronic resources PubMed, Elibrary, EMBASE and Google Scholar.

Results. The currently known predictors of preeclampsia can be divided into biochemical and hemodynamic. A number of markers demonstrate prognostic value already in the early stages of gestation. To predict preeclampsia, algorithms are created. They include various combinations of its predictors and maternal risk factors.

Conclusion. Prediction of preeclampsia is gradually moving from theory to practice. The instruments of its early forecasting – before the gestational age of 14 weeks 6 days – are becoming available. That opens up opportunities for targeted and timely prevention of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, predictors, forecasting models

For citation: Gabidullina RI, Ganeeva AV, Shigabutdinova TN. Predictors of preeclampsia. Screening and prophylaxis in the I trimester of pregnancy. Gynecology. 2021; 23 (5): 428–434. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201213

Преэклампсия (ПЭ) является грозным осложнением беременности, которое ежегодно уносит жизни 76 тыс. матерей и 500 тыс. новорожденных. Доказанной мерой профилактики ПЭ в группе высокого риска является применение малых доз аспирина. Эффективность профилактики во многом определяется точностью и своевременностью ее назначения – до 14 (+6) нед гестации [1]. Таким образом, не позднее этого срока мы должны выделить пациенток высокого риска – тех, кому назначим данный

препарат. Поэтому так необходимо рутинное определение ранних и точных предикторов ПЭ, которые на границе I и II триместров сигнализировали бы о запущенном в организме каскаде событий и дали возможность своевременного и адресного назначения аспирина. Широкомасштабный скрининг, осуществляемый подобным эффективным инструментом, позволил бы значительно улучшить показатели материнской, а также перинатальной заболеваемости и смертности.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Габидуллина Рушанья Исмагиловна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ.
E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Ганеева Альбина Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева ФГБОУ ВО КГМУ.
E-mail: a.v.ganeeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1971-9141

Шигабутдинова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГАЗУЗ ГКБ №7. E-mail: shigabutdinova.tatyana@mail.ru

[✉]Rushania I. Gabidullina – D. Sci (Med.), Prof., Kazan State Medical University.
E-mail: ru.gabidullina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7567-6043

Albina V. Ganeeva – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University.
E-mail: a.v.ganeeva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1971-9141

Tatiana N. Shigabutdinova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №7.
E-mail: shigabutdinova.tatyana@mail.ru

Таблица 1. Предикторы преэклампсии

Table 1. Predictors of preeclampsia

Группы предикторов	Подгруппы предикторов	Предикторы	С какого срока определена прогностическая значимость
1. Биохимические предикторы	1.1. Определяемые в крови	Плацентарный фактор роста (PlGF)	I триместр
		Металлопротеинкиназа из семейства белковых пептидаз (ADAM-12)	I триместр
		Растворимая тирозинкиназа (sFlt-1)	II триместр
		Растворимый эндоглин (sEng)	II триместр
		Гликопротеин, вырабатываемый трофобластом (PAPP-A)	I триместр
		Плацентарный протеин 13 (PP-13)	I триместр
		Лептин	I триместр
		Активин А	I триместр
		Ингибин А	I триместр
		Хорионический гонадотропин	Данные разнятся
		МикроРНК	I триместр
	Колептин	I триместр	
	Гликозилированный фибронектин	За 4 нед до манифестации ПЭ	
	Мочевая кислота	II триместр	
1.2. Определяемые в моче	Растворимый эндоглин (sEng)	I триместр	
	Соотношение кальций/креатинин	С 18-й недели гестации	
2. Гемодинамические предикторы	2.1. Системные	Среднее артериальное давление	I триместр
		Динамика артериального давления в ходе гестации	II триместр
		Краткосрочная вариабельность артериального давления (суточное мониторирование)	I триместр
		Долгосрочная (межвизитовая) вариабельность артериального давления	I триместр
	2.2. Локальные	Пульсационный индекс маточных артерий	I триместр
		Индекс резистентности маточных артерий	I триместр

Что мы имеем сегодня? Рутинно прогнозирование ПЭ пока осуществляется путем определения материнских факторов риска. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE), а также Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) основывают на этом свои рекомендации по назначению аспирина [2, 3]. Аналогичный подход отражен и в действующих клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2016 г., утвержденных в Российской Федерации [4]. К факторам высокого риска по-прежнему относится перенесенная ПЭ. Хорошо известно, что женщины с ПЭ в анамнезе имеют повышенный риск ее рецидива. Актуальными факторами умеренного риска остаются первая беременность, новый партнер, беременность, наступившая вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие, поздний репродуктивный возраст, семейный анамнез ПЭ и экстрагенитальных заболеваний, включая ожирение [2, 5–7]. Ряд факторов, таких как ожирение и хронические заболевания, может быть скорректирован до беременности, что позволяет снизить риск развития ПЭ [8]. Согласно инициативе Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO), с прогностической точки зрения в медицинской карте должны быть отражены следующие материнские характеристики: возраст, масса тела, рост, этническая принадлежность матери (европеоидная, афрокарибская, южноазиатская, восточноазиатская, смешанная), анамнез акушерских заболеваний [нерожавшая, рожавшая без ПЭ в анамнезе, рожавшая с ПЭ в анамнезе, интервал (в годах) между настоящей беременностью и рождением последнего ребенка, срок беремен-

ности при родах (количество недель) и масса тела ребенка от предыдущей беременности при рождении позже 24 нед, семейный анамнез ПЭ, метод зачатия (спонтанный, стимуляция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение)], курение, хроническая гипертензия, сахарный диабет, системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром в анамнезе [1].

Известные на сегодня доклинические маркеры ПЭ, или предикторы, можно подразделить на биохимические и гемодинамические. Безусловно, наибольший интерес представляют те из них, что выявляются в I или начале II триместров беременности. Систематический обзор публикаций о раннем прогнозировании ПЭ, вышедший в конце 2019 г., охватил 160 биохимических, 6 биофизических (гемодинамических) и 14 ультразвуковых маркеров. Однако следует отметить, что ни один из них не показал достаточной чувствительности и специфичности при изолированном применении [9]. Поэтому в настоящее время делается упор на создание комплексных моделей прогнозирования на основе определения сразу нескольких прогностических факторов.

Наиболее известные на сегодняшний день предикторы ПЭ представлены в табл. 1.

Биохимические маркеры ПЭ – это преимущественно пептиды, выделяемые плацентой. Как известно, у беременных с последующим развитием ПЭ плацента находится в состоянии гипоксии вследствие неполной инвазии трофобласта и нарушения процесса ремоделирования сосудов. Это ведет к дисбалансу продуцируемых плацентой биологически активных веществ [10]. Среди биомаркеров следует особо выделить **про- и антиангиогенные факторы**. У беременных с последующим развитием ПЭ наблюдается снижение

концентрации **проангиогенных факторов** уже в I триместре беременности, в частности плацентарного фактора роста, а также металлопротеинкиназы ADAM-12 [11, 12].

Плацентарный фактор роста (ПФР) – на сегодня важнейший биохимический маркер, имеющий убедительную доказательную базу. ПФР представляет собой белок, вырабатываемый преимущественно трофобластом и относящийся к группе факторов роста эндотелия сосудов [12]. В упомянутом ранее обзоре В. Mosimann и соавт. показано, что в 84% охваченных исследований ПФР продемонстрировал свою значимость в предикции ПЭ [9]. Определение именно ПФР включено в модель прогнозирования ПЭ, рекомендованную Международной федерацией гинекологии и акушерства FIGO в 2019 г. [1].

ADAM-12 – металлопротеинкиназа из семейства белковых пептидаз, обладающая протеолитической активностью против белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP). Известно, что ADAM-12 участвует в контроле роста плода. В исследовании К. Goetzinger и соавт. данный маркер продемонстрировал возможность предикции ПЭ: медиана его значений в группе пациенток с последующей ПЭ была значимо ниже, чем в контроле (0,81 vs 1,01 МоМs; $p < 0,04$). При фиксированном уровне ложноположительных результатов в 10% случаев определение ADAM-12 в сочетании с материнскими факторами риска выявило 50% беременных, у которых позже развилась ПЭ [13]. К. Ratnik и соавт. предложена новая тест-система bPLEX, сочетающая одномоментное определение шести биохимических маркеров ПЭ (ADAM-12, растворимый эндоглин, лептин, ПФР, растворимая тирозинкиназа и Pentraxin 3). На данный момент опубликованы данные об апробировании bPLEX в III триместре, показавшие высокую эффективность системы в прогнозировании ПЭ за 10–62 дня до ее манифестации. В сочетании с материнскими факторами риска чувствительность метода достигала 100%, специфичность – 96,9% [14]. Остается ожидать результатов применения тест-системы на более ранних сроках.

Известно, что у пациенток с последующим развитием ПЭ возрастает концентрация **антиангиогенных факторов**. Эта подгруппа предикторов ПЭ представлена растворимой тирозинкиназой и растворимым эндоглином.

Растворимая тирозинкиназа (sFlt-1), наравне с ПФР, является одним из наиболее изученных биомаркеров ПЭ. В 2003 г. J. Karumanchi и соавт. обнаружили повышение концентрации sFlt-1 в плаценте женщин, перенесших ПЭ, и представили ее в качестве сывороточного маркера ПЭ [15]. С тех пор опубликовано большое количество работ, посвященных sFlt-1 как предиктору ПЭ. Однако следует подчеркнуть, что рост концентрации sFlt-1, прогнозирующий развитие ПЭ, отмечается лишь во II триместре. В I триместре гестации большинством исследований не было найдено ее прогностической значимости в отношении развития ПЭ [9]. Таким образом, sFlt-1 нельзя назвать ранним ее предиктором.

Растворимый эндоглин (sEng) – антиангиогенный белок, выделяемый в высоких концентрациях плацентой при развитии ПЭ. Он ингибирует передачу сигналов трансформирующего фактора роста β в сосудистую сеть. В то время как одни исследователи сообщают о повышении уровня sEng во II триместре на фоне развивающейся ПЭ, другие не подтверждают этот факт [9, 16, 17].

Таким образом, манифестации ПЭ предшествует недостаток проангиогенных факторов, фиксируемый уже в I триместре, и избыток противангиогенных, определяемый начиная со II триместра гестации. Указанный дисбаланс является одной из составляющих патогенеза ПЭ и создает

предпосылки для прогнозирования ее развития. Ряд методик основан именно на выявлении соотношения про- и антиангиогенных факторов: sFlt-1 с PlGF, sEng с PlGF [18, 19].

Помимо проангиогенных факторов в качестве ранних предикторов ПЭ могут выступать иммунобиологические пептиды плаценты: RAPP-A и плацентарный протеин 13 (PP-13). Снижение их концентрации в I триместре ассоциировано с развитием ПЭ [20–22].

RAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) – гликопротеин, вырабатываемый трофобластом и широко используемый при проведении скрининга на хромосомные аномалии плода. Десятки исследований, в том числе многоцентровые, показали его прогностическую значимость и в отношении ПЭ: низкий уровень RAPP-A обусловлен дефектами плацентации, лежащими в основе патогенеза данного осложнения гестации. Так, по результатам исследования S. Luewan и соавт., проведенного с участием 3663 беременных, уровень RAPP-A ниже 10-го перцентиля был ассоциирован с развитием ПЭ – относительный риск (ОР) составил 3,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,19–4,88. При этом отмечалась тенденция к ранней ее манифестации (ОР 9,26; 95% ДИ 2,33–36,87) [20]. В РФ определение RAPP-A проводится по программе обязательного медицинского страхования всем беременным на сроке 11–13 нед 6 дней, что открывает возможности для масштабного скрининга населения и в отношении ПЭ [4].

PP-13 (плацентарный протеин 13) – специфический белок плаценты, участвующий в процессе плацентации и ремоделирования сосудов. При нормально протекающей беременности его концентрация в сыворотке нарастает вплоть до родоразрешения [23]. При развитии ПЭ уже с 5–7 нед гестации наблюдается значимое снижение уровня PP-13 в сравнении с неосложненной беременностью [21, 22]. Таким образом, PP-13 можно назвать одним из наиболее ранних биомаркеров ПЭ. По данным А. Soongsatitanon и соавт., опубликованным в 2020 г., на сроке 11–13 нед метод определения PP-13 в сочетании с доплерометрией маточных артерий имеет чувствительность 58,6%, специфичность – 62,9% [23].

К ранним биохимическим маркерам ПЭ относят и **эндокринные факторы** плаценты (лептин, активин А, ингибин А), поскольку их увеличение начиная с I триместра беременности также ассоциировано с развитием ПЭ [24–26]. **Хорионический гонадотропин** продемонстрировал противоречивые результаты. Из 20 публикаций последних лет в 13 (65%) говорилось об отсутствии его прогностической ценности, в 3 – о высокой его концентрации в I триместре у пациенток с дальнейшим развитием ПЭ, в 4 – наоборот, о низких его значениях в этой группе [9].

Активный интерес привлекают сегодня **микроРНК** в качестве инновационных биомаркеров ПЭ. Это класс короткоцепочечных некодирующих РНК, регулирующих экспрессию генов путем связывания с определенными участками матричных РНК [27]. Регуляция экспрессии генов посредством микроРНК является высокоспецифичным процессом для морфогенеза клеток и тканей, в том числе в эмбриональном периоде и в условиях патологии. Выделены специфичные для плаценты микроРНК, синтезируемые синцитиотрофобластом [28]. Изменения в плаценте, обуславливающие развитие ПЭ, сопровождаются изменениями в экспрессии микроРНК, определяемых в сыворотке крови матери. В исследовании А. Тагса и соавт., опубликованном в 2020 г., описана прогностическая состоятельность комбинации из трех микроРНК (MMP11, SL6A2, IL18BP) начиная с 11 нед гестации (чувствительность метода – 83%, специфичность – 94%) [29]. В работе I. Hromadnikova и соавт. (2019 г.)

изменение экспрессии miR-517-5p, miR-520a-5p, miR-525-5p на сроке 10–13 нед было также ассоциировано с развитием ПЭ (чувствительность метода – 84, 73, 68%, специфичность – 70, 86, 84% соответственно) [30].

К наиболее ранним биомаркерам ПЭ следует отнести **копептин**, являющийся предшественником вазопрессина. Роль вазопрессина в патогенезе ПЭ хорошо изучена. При развитии ПЭ концентрация копептина значимо возрастает, по некоторым данным, уже с 6-й недели гестации [31].

Не ранним, но относительно новым маркером можно назвать **гликозилированный фибронектин** сыворотки крови матери. Его концентрация, по данным E. Nuhn и соавт. (2020 г.), значимо увеличивается за 4 нед до манифестации ПЭ (площадь под кривой «концентрация–время» 0,94; 95% ДИ 0,90–0,97). Плодовый фибронектин, определяемый в отделяемом влагалища, известен в качестве предиктора преждевременных родов, однако в данном случае речь идет о материнском фибронектине [32]. Не исключено, что дальнейшие исследования смогут выявить его прогностическую ценность и на более ранних сроках.

В метаанализе I. Bellos и соавт., опубликованном в 2020 г., описывается увеличение концентрации **мочевой кислоты** в сыворотке пациенток с развивающейся ПЭ. Примечательно, что значимая разница в сравнении с контролем определяет уже с I триместра беременности. Однако на сегодняшний день высокую чувствительность в отношении прогнозирования ПЭ имеет лишь определение мочевой кислоты во II и III триместрах (78,6 и 76,7% соответственно) [33].

Помимо сывороточных биохимических маркеров ПЭ предлагаются также методики определения предикторов ПЭ в моче беременной женщины, что могло бы послужить основой для создания домашних тест-систем. Так, проспективное исследование K. Prajapati и соавт. (2020 г.), проведенное с участием 500 беременных женщин, показало, что соотношение **кальций/креатинин** в моче <0,04 предшествует развитию гипертензивных расстройств, включая ПЭ и эклампсию. Это обусловлено снижением выделения кальция при увеличении выделения креатинина при начальном поражении почек, предшествующем манифестации ПЭ. Однако по имеющимся на сегодня данным прогнозирования возможно лишь с 18 нед гестации (чувствительность метода – 80%, специфичность – 98%). Указанные изменения говорят об уже запущенной цепочке патогенеза ПЭ, что, к сожалению, не открывает возможностей для своевременного назначения аспирина [34]. Однако перспективным в плане ранней диагностики может оказаться определение в моче sEng, упоминавшегося ранее. Z. Reis и соавт. (2020 г.) определяли его в моче пациенток на сроке до 20 нед гестации. Средний срок составлял 13,1±3,8 нед в группе беременных с дальнейшим развитием ПЭ, 12,5±4,1 нед – в группе с неосложненным течением беременности. Исследование выявило снижение экскреции sEng у пациенток с последующим развитием ПЭ. Авторами предлагается оценивать соотношение sEng/креатинин в моче с целью доклинической диагностики ПЭ [35].

Таким образом, мы имеем большой спектр доказанных, а также требующих дальнейшего изучения биохимических маркеров ПЭ. Несмотря на то что ни один из них нельзя назвать достаточно надежным для изолированного применения, использование биомаркеров в различных моделях прогнозирования ПЭ существенно увеличивает чувствительность и специфичность последних.

Гемодинамические предикторы ПЭ можно подразделить на локальные и системные. **Локальные**, или **ультразвуковые, тесты** преимущественно связаны с определением

резистентности кровотока в маточных артериях. В норме, при полноценной инвазии трофобласта, наблюдается постепенное снижение резистентности маточного кровотока по мере прогрессирования беременности. Поэтому высоко-резистивный кровоток в маточных артериях, отражая неполноценность инвазии трофобласта, уже давно известен в качестве фактора прогнозирования ПЭ [36].

Наибольшую доказательную базу в качестве предиктора больших акушерских синдромов имеет **пульсационный индекс** маточных артерий (ПИ). Это отношение разницы максимальной и минимальной скоростей кровотока к средней скорости кровотока в сосуде. В большинстве исследований чувствительность метода составляет менее 75% при изолированном использовании. Так, к примеру, в работе M. Oancea и соавт. (2020 г.) чувствительность составила 61,5%, специфичность – 63,8% [37]. Большинство авторов берут в расчет среднее значение между показателями ПИ в правой и левой маточных артериях. Именно ПИ, определяемый, как правило, в ходе скрининга на сроке 11–14 нед, включен в качестве ультразвукового предиктора в большинство предлагаемых моделей раннего прогнозирования ПЭ [9]. Приказ 1130н, вступивший в силу 1 января 2021 г., гласит, что в целях определения риска ПЭ на сроке беременности 11–14 нед беременной должно выполняться ультразвуковое доплеровское исследование маточных артерий с определением ПИ. Таким образом, с января 2021 г. определение ПИ маточных артерий входит в протокол первого ультразвукового скрининга, что, несомненно, имеет большое значение для практикующего врача [38].

Другим показателем резистивности маточного кровотока является **индекс резистентности маточных артерий** (ИРМА). L. Carbillon (2012 г.) на основе проведенного анализа высказывал мнение, что ИРМА более предпочтителен как маркер ПЭ, нежели ПИ, так как последний имеет большой коэффициент вариации в различных исследованиях. Он связывает высокий индекс резистентности с ранней манифестацией ПЭ [36]. В исследовании A. Nagpal и соавт. (2020 г.) развитие ПЭ было ассоциировано с наличием высокого (>0,63) ИРМА в сочетании с дикротическими выемками. Определение резистивности кровотока проводилось на сроке 12–16 нед. Чувствительность метода при названной комбинации ультразвуковых маркеров составила 82,6%, специфичность – 85,4% [39].

Тема **системных** гемодинамических изменений в качестве факторов прогнозирования ПЭ в акушерстве является малоисследованной. Нормальная беременность сопровождается значительными изменениями гемодинамики: системной вазодилатацией (минимальная резистивность сосудов наблюдается во II триместре), увеличением сердечного выброса (максимум достигается в начале III триместра), увеличением объема циркулирующей крови [2]. Развитие ПЭ сопровождается нарушением описанных адаптивных процессов задолго до манифестации клинических симптомов. В большей части научных публикаций по этой теме описывается прогностическая значимость среднего артериального давления – АД (срАД). Оно рассчитывается по формуле:

$$(САД+2ДАД)/3,$$

где САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД [40].

По данным большинства авторов, в случае развития ПЭ значимое увеличение срАД наблюдается уже в I триместре беременности [2, 40]. В исследованиях срАД демонстрирует более высокие значения в случаях ранней ПЭ, однако данный фактор имеет прогностическую ценность и в отношении развития поздней ПЭ [41]. С. Nobles и соавт. (2020 г.) определяли срАД у 1228 здоровых женщин в преконцепционный

период и на малом сроке гестации (4 нед). Согласно полученным результатам изменение срАД на 2 мм рт. ст. за этот период ассоциировано с развитием ПЭ (ОР 11,21; 95% ДИ 1,01–1,45). В целом срАД в прекоцепционный период было значимо выше у пациенток с дальнейшим развитием ПЭ в сравнении с пациентками с неосложненной беременностью. Максимальное среднее его значение наблюдалось в группе с последующим развитием ранней ПЭ – $87,3 \pm 6,7$ мм рт. ст. [42].

Ряд публикаций посвящен изучению динамики АД в ходе гестации до развития клинической картины ПЭ. Еще в 1997 г. D. Ayala и соавт. привели результаты сравнительного анализа динамики срАД (по данным суточного мониторинга) в ходе гестации у 71 пациентки с нормальным АД и у 42 женщин с гестационной артериальной гипертензией (ГАГ). При неосложненном течении беременности участницы демонстрировали стойкое снижение срАД до 21 нед гестации, что сменялось постепенным его нарастанием, к родам показатели возвращались к исходным значениям. У беременных с дальнейшим развитием гестационной артериальной гипертензии наблюдались стабильные значения срАД до 22 нед без тенденции к снижению. Во второй половине гестации отмечался линейный рост срАД. Исходя из полученных данных было вынесено предположение, что стабильное АД без тенденции к снижению в первой половине беременности может выступать в качестве предиктора гипертензивных расстройств во второй ее половине [43].

В недавней статье M. Waibing и соавт. (2020 г.) рассматривается динамика АД с точки зрения наличия периода его снижения в середине гестационного периода – на сроке 18–24 нед (the mid-trimester drop in blood pressure) – и ее траектории. На данных сроках беременности отмечается минимальное сопротивление периферических сосудов, чем и обусловлено снижение АД. Отсутствие такового, по данным авторов, является доклиническим проявлением развивающихся гипертензивных расстройств беременности, включая ПЭ. Финальная модель прогнозирования учитывала значения САД и ДАД, динамику срАД, индекс массы тела до беременности и срок беременности при первой явке (площадь под кривой «концентрация–время» $0,802$; 95% ДИ $0,708–0,895$) [44].

В последние годы опубликовано большое количество работ, посвященных вариабельности артериального давления (ВАД) как предиктора ряда заболеваний в кардиологии и неврологии. Доказана его прогностическая значимость в отношении когнитивных расстройств, а также ряда жизнеугрожающих состояний: инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения [45–48]. ВАД – это его изменчивость на протяжении определенного промежутка времени: нескольких минут, часов, недель и т.д. Увеличение ВАД во многом определяется повреждением хемо- и барорецепторного аппарата при системных поражениях стенок сосудов [49].

Наши собственные исследования, опубликованные ранее, показали прогностическую значимость ВАД в отношении развития ПЭ. Оценивалась ВАД между визитами, интервал между которыми составлял 2 нед (долгосрочная ВАД). Выяснилось, что у пациенток с неосложненной беременностью изменчивость ВАД между визитами была низкой на протяжении всей беременности. У пациенток с исходной нормотензией, у которых впоследствии развилась ПЭ, мы наблюдали высокую амплитуду колебаний АД уже начиная с I триместра гестации (несмотря на нормальные на тот момент параметры АД). Таким образом, у беременных с исходной нормотензией высокая долгосрочная ВАД в I (более 5 мм рт. ст.) и II (более 5,5 мм рт. ст.) триместрах предшествовала манифестации ПЭ. Была предложена модель прогнозирования ПЭ, основанная на выявлении комбинации высокой

вариабельности САД с высоким ИРМА в I триместре (более 0,75). Частота развития ПЭ при данной комбинации маркеров составила 73%. Таким образом, согласно нашим данным, определение межвизитовой ВАД вместе с оценкой ИРМА позволяет прогнозировать ПЭ начиная с 12 нед гестации. Профилактическое назначение низких доз аспирина женщинам с данной комбинацией маркеров было признано эффективным [50, 51]. На основе созданной модели была разработана компьютерная программа для автоматизированного расчета риска ПЭ и задержки роста плода – ЭКАПП («Электронная карта ведения беременности с определением риска развития преэклампсии на основании вариабельности артериального давления и резистентности маточного кровотока», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018660666 от 28.08.2018).

ВАД может быть оценена также в ходе суточного мониторинга АД. Так, по данным V. Nuckols и соавт. (2020 г.), повышение краткосрочной ВАД в I триместре гестации обусловлено уплотнением стенки аорты и ассоциировано с последующим развитием ПЭ (ОР 1,94; 95% ДИ 1,27–2,99) [52]. Данное исследование, проведенное с участием 139 женщин, не противоречит результатам D. Ayala и соавт., Н.К. Рунихиной и соавт., опубликованным ранее [53, 54]. Безусловно, ВАД как предиктор ПЭ требует дальнейшего изучения с применением многоцентровых исследований.

Говоря о мировой практике прогнозирования ПЭ, следует вернуться к тому, что научное сообщество сосредоточено на разработке комплексных моделей прогнозирования, основанных на определении сразу нескольких предикторов. Можно сказать, что большинство публикаций последних лет по этой теме освещает поиск не столько новых маркеров ПЭ, сколько наиболее удачной комбинации из уже известных. В 2020 г. опубликован систематический обзор E. Antwi и соавт., где освещены работы последних 20 лет, представляющие различные алгоритмы прогнозирования ПЭ. Каждый из них сочетает в себе определение трех маркеров и более. В статье упоминается 31 предиктор ПЭ в различных комбинациях, из них 12 были представлены материнскими факторами риска, 15 – биохимическими и лишь 4 – гемодинамическими маркерами. Наиболее часто в качестве составляющих моделей прогнозирования использовались такие предикторы, как индекс массы тела, ПИ маточных артерий и ПФР [55]. Безусловно, создание алгоритмов скрининга сегодня немыслимо без разработки компьютерных программ на их основе, позволяющих проводить автоматизированные расчеты риска развития ПЭ.

В 2019 г. по результатам работы экспертного совета, включавшего ведущих акушеров-гинекологов мира, была выпущена инициатива FIGO по ПЭ. В документе представлены алгоритмы скрининга ПЭ, применимые в I триместре. Комплексный скрининг, являющийся предпочтительным, включает:

- оценку материнских факторов риска;
- измерение срАД;
- определение ПФР в сыворотке;
- измерение ПИ маточных артерий (в расчет берется наименьшее значение из двух).

Калькулятор для расчета индивидуального риска ПЭ представлен на сайте (<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>) и находится в свободном доступе. Разработано также бесплатное приложение The Fetal Medicine Foundation. Риск развития ПЭ следует считать высоким, если полученный результат составляет ≥ 1 из 100. В этом случае рекомендован ежедневный прием аспирина на ночь в дозировке ~ 150 мг, начиная с 11–14 (+6) нед гестации. Прием препарата следует продолжить до 36 нед беременности, когда происходит разрешение или диагностируется ПЭ.

При ограниченных ресурсах применим двухэтапный алгоритм. На первом этапе проводится рутинный скрининг, ему подлежат все беременные. Он включает оценку материнских факторов риска и сРАД. На втором этапе у отобранных пациенток определяются ПФР и ПИ маточных артерий. Комбинированный скрининговый подход позволяет выявить раннюю ПЭ с чувствительностью до 93% и частотой ложноположительных результатов 5% [1].

Таким образом, FIGO предлагает многообещающую модель прогнозирования и алгоритм скрининга ПЭ для широкомасштабного внедрения в практику.

Каковы же перспективы повышения эффективности профилактики ПЭ? Безусловно, они заключаются в продолжении поиска ранних ее маркеров и создании новых моделей прогнозирования, а значит, в увеличении прицельности назначения аспирина. И, конечно, в поиске новых средств профилактики. Возможно, это будут статины или метформин. Исследования на животных, а также пилотные исследования на людях показали их эффективность [56, 57]. Докажут ли они свою состоятельность, покажет время. В настоящее время ведутся многоцентровые исследования.

Таким образом, на сегодняшний день методы прогнозирования ПЭ лишь начинают входить в рутинную практику. Мы имеем уверенные перспективы для дальнейшей разработки комбинаций из «простых» методов предикции, которые смогли бы применяться на местах и позволили выделять группу риска для прицельного наблюдения и эффективной направленной профилактики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Ходжаева З.С., Яроцкая Е.Л., Баранов И.И. Инициатива по преэклампсии Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO): практическое руководство по скринингу в I триместре и профилактике заболевания (адаптированная версия на русском языке). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):32-60 [Khodzhaeva ZS, Yarotskaya EL, Baranov II. Initsiativa po preeklampsii Mezhdunarodnoi federatsii ginekologii i akusherstva (FIGO): prakticheskoe rukovodstvo po skriningu v I trimestre i profilaktike zabolevaniya. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;7(4):32-60 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2019-14003
- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline. 2019. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng133. Accessed: 20.10.2021.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion No. 638: first-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015;126:25-7.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол), утв. МЗ РФ 7 июня 2016 №15-4/10/2-3484. М., 2016 [Adamyan LV, Artyumuk NV, Bashmakova NV, et al. Gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol), utv. MZ RF 7 iyunya 2016 №15-4/10/2-3484. Moscow, 2016 (in Russian)].
- Boutin A, Gasse C, Demers S, et al. Maternal Characteristics for the Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) Study. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2017;40(5):572-8. DOI:10.1016/j.jogc.2017.07.025
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135:237-60.
- Sandström A, Snowden JM, Höijer J, et al. Clinical risk assessment in early pregnancy for preeclampsia in nulliparous women: A population based cohort study. *PLoS ONE*. 2019;14(11):1-16.
- Wainstock T, Sergienko R, Sheiner JE. Who Is at Risk for Preeclampsia? Risk Factors for Developing Initial Preeclampsia in a Subsequent Pregnancy. *J Clin Med*. 2020;9:1103. DOI:10.3390/jcm9041103
- Mosimann B, Amylidi-Mohr S, Surbek D, et al. First trimester screening for preeclampsia – a systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2019;39(1):1-11. DOI:10.1080/10641955.2019.1682009
- Amaral LM, Wallace K, Owens M, et al. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2017;198:61.
- Duan H, Zhao G, Xu B, et al. Maternal Serum PLGF, PAPPa, β-hCG and AFP Levels in Early Second Trimester as Predictors of Preeclampsia. *Clin Lab*. 2017;63(5):921-5.
- Capriglione S, Plotti F, Terranova C, et al. Preeclampsia and the challenge of early prediction: reality or utopia? State of art and critical review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;33(4):677-86. DOI:10.1080/14767058.2018.1495191
- Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, et al. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein a, and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *J Ultrasound Med*. 2013;32:1593-600.
- Ratnik K, Rull K, Hanson E. Single-Tube Multimarker Assay for Estimating the Risk to Develop Preeclampsia. *J Appl Lab Med*. 2020;5(6):1156-71.
- Karumanchi J, Roberts J, Taylor R. First-trimester placental growth factor, SFLT-1, and risk for preeclampsia. *AJOG*. 2003;189(6):14.
- Robinson J, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):174.e1-e5.
- Maynard S, Simas T, Bur L. Soluble Endoglin for the Prediction of Preeclampsia in a High Risk Cohort. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):330-41.
- Stepan H, Herraziz I, Schlembach D. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):241-6.
- Николаева А.Е., Кайка И.А., Юабова Е.Ю., и др. Преэклампсия. Возможности прогнозирования. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2017;1:8-12 [Nikolaeva AE, Kajka IA, Yuabova EY, et al. Preeklampsiya. Vozmozhnosti prognozirovaniya. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2017;1:8-12 (in Russian)].
- Luewan S, Teja M, Sirichotiyakul S, et al. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018;59(1):55-9. DOI:10.11622/smedj.2017034
- Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: A prospective longitudinal study. *BJOG*. 2008;115:1465-72.
- Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, et al. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2009;29:1103-8.
- Soongsatitanon A, Phupong V. Prediction of preeclampsia using first trimester placental protein 13 and uterine artery Doppler. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;16:1-6. DOI:10.1080/14767058.2020.1849127
- Taylor BD, Ness RB, Olsen J, et al. Serum Leptin Measured in Early Pregnancy Is Higher in Women With Preeclampsia Compared With Normotensive Pregnant Women. *Hypertension*. 2015;65:594-9.
- Akolekar R, Etcheharay A, Zhou Y, et al. Maternal serum activin A at 11–13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25:320-7.
- Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, et al. Maternal plasma inhibin A at 11–13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2009;29:753-60.
- Низяева Н.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., и др. МикроРНК как важные диагностические предвестники развития акушерской патологии. *Вестник РАМН*. 2015;70(4):484-92 [Nizyaeva NV, Kan NE, Tyutyunnik VL, et al. MikroRNK kak vazhnye diagnosticheskie predvestniki razvitiya akusherskoi patologii. *Vestnik RAMN*. 2015;70(4):484-92 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70.i4.1416

28. Yin Y, Liu M, Yu H, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diagnosis and prediction of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:121-32.
29. Tarca AL, Romero R, Erez O, et al. Maternal whole blood mRNA signatures identify women at risk of early preeclampsia: a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:1-12. DOI:10.1080/14767058.2019.1685964
30. Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, Krofta L. The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2972. DOI:10.3390/ijms20122972
31. Bellos I, Pergialiotis V, Papanagioutou A. Association between serum copeptin levels and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;250:66-73. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.04.051
32. Huhn EA, Hoffmann I, De Tejada BM, et al. Maternal serum glycosylated fibronectin as a short-term predictor of preeclampsia: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20:128.
33. Bellos I, Pergialiotis V, Loutradis D, et al. The prognostic role of serum uric acid levels in preeclampsia: A meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2020;22(5):826-34.
34. Prajapati K, Nakum K. Prospective study to analyze calcium creatinine ratio in a spot sample of urine for early prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Int J Med Biomed Stud.* 2020;4(3):52-6.
35. Reis ZS, Pereira JB, Aparecida CA, et al. Soluble endoglin in urine as an early-pregnancy preeclampsia marker: antenatal longitudinal feasibility study. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40:1-6. DOI:10.1080/01443615.2020.1789851
36. Carbillon L. First trimester uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia and foetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(7):877-83.
37. Oancea M, Grigore M, Ciortea R, et al. Uterine Artery Doppler Ultrasonography for First Trimester Prediction of Preeclampsia in Individuals at Risk from Low-Resource Settings. *Medicina.* 2020;56:428. DOI:10.3390/medicina56090428
38. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Приказ Минздрава России №1130н от 20.10.2020 [Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология". Приказ Минздрава России №1130н от 20.10.2020 (in Russian)].
39. Nagpal A, Nagpal D, Nagpalm L. Role of uterine artery doppler at 12 to 16 weeks of gestation for the prediction of preeclampsia in women: an observational study. *Int J Clin Obstet Gynaecol.* 2020;4(2):317-20.
40. Gasse C, Boutinb A, Cotéc M, et al. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:178-82.
41. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:8-15.
42. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, et al. Preconception Blood Pressure and Its Change Into Early Pregnancy Early Risk Factors for Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Hypertension.* 2020;76:1-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14875
43. Ayala D, Hermida R, Mojon A, et al. Blood Pressure Variability During Gestation in Healthy and Complicated Pregnancies. *Hypertension.* 1997;30:611-8.
44. Baibing M, Xiaozhong W, Shanshan L, et al. Parameterization of the mid-trimester drop in blood pressure trajectory during pregnancy and its utility for predicting preeclampsia. *J Hypertens.* 2020;38:1355-66.
45. Godai K, Kabayama M, Gondo Y, et al. Day-to-day blood pressure variability is associated with lower cognitive performance among the Japanese community-dwelling oldest-old population: the SONIC study. *Hypertens Res.* 2020;43:404-11.
46. De Heus RA, Reumers SF, van der Have A. Day-to-Day Home Blood Pressure Variability is Associated with Cerebral Small Vessel Disease Burden in a Memory Clinic Population. *J Alzheimer's Dis.* 2020;74(2):463-72.
47. Visaria A, Amorosa L. Measurement-to-measurement blood pressure variability as a predictor of cardiovascular disease outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(11):1947. DOI:10.1016/S0735-1097(20)32574-2
48. Webb A, Mazzucco S, Li L, et al. Prognostic Significance of Blood Pressure Variability on Beat-to-Beat Monitoring After Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke.* 2018;49:62-7.
49. Mancina G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35(4):15-9.
50. Маянская С.Д., Ганеева А.В., Габидуллина Р.И. Вариабельность артериального давления у беременных с факторами риска преэклампсии. *Казанский медицинский журнал.* 2019;100(3):42633 [Mayanskaya SD, Ganeeva AV, Gabidullina RI. Variabel'nost' arterial'nogo davleniia u beremennykh s faktorami riska preeklampsii. *Kazanskii medicinskii zhurnal.* 2019;100(3):426-33 (in Russian)].
51. Ганеева А.В. Прогностическая значимость вариабельности артериального давления у беременных группы риска по развитию преэклампсии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2019 [Ganeeva AV. Prognosticheskaia znachimost' variabel'nosti arterial'nogo davleniia u beremennykh gruppy riska po razvitiuu preeklampsii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Kazan, 2019 (in Russian)].
52. Nuckols VR, Holwerda SW, Luehrs RE, et al. Beat-to-Beat Blood Pressure Variability in the First Trimester Is Associated With the Development of Preeclampsia in a Prospective Cohort Relation With Aortic Stiffness. *Hypertension.* 2020;76:1-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15019
53. Ayala D, Hermida R, Mojon A, et al. Predictable Blood Pressure Variability in Healthy and Complicated Pregnancies. *Hypertension.* 2001;38:736-41.
54. Рунихина Н.К., Андросова Ю.М., Барт Б.Я. Динамика вариабельности сердечного ритма, артериального давления и состояния когнитивных функций при осложненном гипертензионным синдромом течения беременности. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2011;3:47-51 [Runihina NK, Androsova YM, Bart BY. Dinamika variabel'nosti serdechnogo ritma, arterial'nogo davleniia i sostoyaniia kognitivnykh funktsii pri oslozhnennom gipertenzionnym sindromom techenii beremennosti. *Medicinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* 2011;3:47-51 (in Russian)].
55. Antwi E, Amoakoh-Coleman M, Vieira DL, et al. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia. *PLoS ONE.* 2020;15(4):1-24.
56. Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, et al. Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(1):40-55. DOI:10.1097/OGX.0000000000000522
57. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:356.e1-15.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность лечения внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Клинический случай

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, Л.М. Михалева², Е.С. Силантьева³, М.Б. Хамошина¹, С.Я. Исмаилзаде¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия;

³Группа компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

Аннотация

Самой актуальной проблемой современной гинекологии является не просто лечение внутриматочной спаечной болезни у фертильных женщин, а профилактика его рецидивирования. Отсутствие системного подхода к менеджменту создает предпосылки к поиску средств с максимальной противорецидивной эффективностью, минимальной частотой побочных эффектов. Цель обзора – рассмотреть эффективность различных видов лечения внутриматочных адгезий у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: синдром Ашермана, внутриматочные синехии, спаечная болезнь, Антиадгезин

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Силантьева Е.С., Хамошина М.Б., Исмаилзаде С.Я. Эффективность лечения внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Клинический случай. Гинекология. 2021; 23 (5): 435–440. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201196

CASE REPORT

Effectiveness of treatment of the Asherman's syndrome in women of reproductive age. Case report

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinsky¹, Ljudmila M. Mihaleva², Elena S. Silantjeva³, Marina B. Khamoshina¹, Sevindj Ya. Ismailzade¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

³MD Medical Group Healthcare Center "Mother and Child", Moscow, Russia

Abstract

The most urgent problem of modern gynecology is not just the treatment of intrauterine adhesive disease in fertile women, but the prevention of its recurrence. The lack of a systematic approach to management create grounds for searching for remedies with maximum anti-relapse effectiveness, minimum frequency of side effects. The purpose of the review is to consider the effectiveness of various types of treatment of intrauterine adhesions in women of reproductive age.

Keywords: Ascherman's syndrome, intrauterine synechiae, adhesive disease, Antiadhesin

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Mihaleva LM, Silantjeva ES, Khamoshina MB, Ismailzade SYa. Effectiveness of treatment of the Asherman's syndrome in women of reproductive age. Case report. Gynecology. 2021; 23 (5): 435–440. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201196

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, 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., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, зам. глав. врача по реабилитации Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». E-mail: essdكتور@yandex.ru ORCID: 0000 0002-7667-3231

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

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

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru

Ljudmila M. Mihaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Elena S. Silantjeva – D. Sci. (Med.), Lapino Clinical Hospital (MD Medical Group Healthcare Center "Mother and Child"). E-mail: essdكتور@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7667-3231

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Sevindj Ya. Ismailzade – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Введение

В настоящее время бездетные браки остаются важной медицинской и социальной проблемой как в нашей стране, так и во всем мире [1]. Главенствующую роль в структуре этого состояния играет маточный фактор infertility [2, 3]. Патологические состояния со стороны эндометрия в структуре нарушений репродуктивной функции женщин составляют 20–60% [4, 5]. В России в структуре внутриматочных болезней, ассоциированных с маточным фактором бесплодия, преобладает хронический эндометрит [6].

Воспалительные заболевания органов малого таза (ОМТ) и хирургическое вмешательство в полости матки – факторы, приводящие к образованию внутриматочных спаек и патологических изменений эндометрия, ассоциированных с его склерозом и фиброзом. У пациенток с бесплодием внутриматочные синехии наблюдаются более чем в 50% случаев [7].

Внутриматочные спайки у женщин репродуктивного возраста, приведшие к аменорее после кюретажа, впервые описаны Н. Fritsch в 1894 г. [8]. В 1950 г. J. Asherman представил клинические ситуации формирования внутриматочных синехий у 29 пациенток с вторичной аменореей после осложненных родов, доказав важнейшее клиническое значение диагностики этого патологического состояния и предложив несколько теорий образования внутриматочных синехий: травматическая, инфекционная и нейровисцеральная [9].

В настоящее время комплекс нарушений менструальной и детородной функций женщины репродуктивного возраста, ассоциированных с адгезивным поражением полости матки, верифицируется как синдром Ашермана [10].

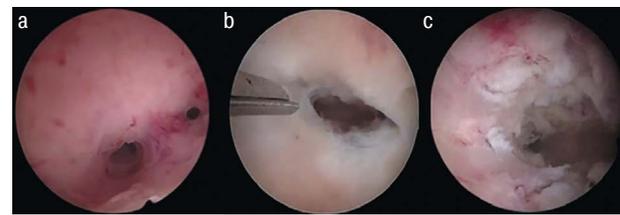
Сейчас известно, что развитие выраженных внутриматочных синехий обусловлено осложненным течением гестации в связи с неполным абортom, замершей беременностью, пузырным заносом, послеродовым кровотечением, остатками плацентарной ткани [8]. Повторный кюретаж полости матки увеличивает вероятность развития синехий на 8% и достигает 30% при проведении манипуляции в 3-й раз [11]. Синдром Ашермана может возникнуть практически у 30% пациенток после первого этапа гистероскопической резекции лейомиомы и у 50% женщин – после второй (повторной) гистероскопической резекции [12]. Компрессионные швы при послеродовом кровотечении также могут способствовать реализации внутриматочных сращений [13]. Встречается синдром Ашермана у пациенток, перенесших инфекционные воспаления, такие как генитальный туберкулез [14], после взятия биопсии или удаления полипов эндометрия [15]. Однако существуют примеры, когда у женщин с постоянными и рецидивирующими аномальными маточными кровотечениями в пери- и в постменопаузе проводятся специальные процедуры (абляция эндометрия), наоборот, направленные на создание спаек по всей полости матки [16, 17].

В основе патогенеза реализации адгезивных поражений полости матки лежит дефектная экспрессия трансформирующего фактора роста β и фактора роста соединительной ткани на фоне низкого апоптоза и нарушенной экспрессии протеолитических ферментов. Формируются соединительнотканые фибриновые сращения различной степени выраженности, что приводит к частичной или полной облитерации полости матки [14, 18–20].

Согласно гистероскопической классификации М.Р. Озова и В.Е. Радзинского (2020 г.) выделяют 3 степени адгезивно-фиброзных поражений эндометрия: легкую, умеренную и тяжелую. Оценка степени тяжести происходит по гистероскопическим критериям (характер адгезии синехий и объем занимаемой площади полости матки; возможность визуализации устьев маточных труб, наличие атрофии эндометрия и

Рис. 1. Гистероскопические изображения спаек: а – спайки на уровне шейки матки; б – верхний сегмент полости матки и правый рог матки закрыты; в – синехии в полости матки [28].

Fig. 1. Hysteroscopic images of adhesions: a – adhesions at the level of cervix; b – the upper segment of uterine cavity and the right uterine horn are closed; c – synechiae in the uterine cavity [28].



объем поражения; вовлеченность полости матки в спаечный процесс: корпоральный, истмический и цервикальный фиброз) и клиническим критериям (нарушения менструального цикла – МЦ, infertility и репродуктивный анамнез).

Синдром Ашермана может остаться не диагностированным у женщин, которые не пытаются забеременеть, поскольку симптомы могут быть не идентифицированы. Важным признаком внутриматочных спаечных изменений может служить отсутствие менструальной реакции, несмотря на стимуляцию эндометрия с помощью гормональных препаратов, у пациенток с вторичной аменореей и нормальными функциями гипоталамо-гипофизарной системы и уровнями гормонов [21]. Часто невозможно обнаружить основные признаки внутриматочной спаечной болезни при обычных обследованиях. Необходимо прибегать к эхогистеросальпингографии (ультразвуковой – УЗ гидросальпингографии) – исследованию, основанному на введении жидкой контрастной среды в полость матки под контролем трансвагинальной эхографии, позволяющему в режиме реального времени детализировать структурные изменения полости матки или гистеросальпингографии. Тем не менее диагностическая чувствительность этих методов не превышает 75%. Именно поэтому гистероскопия остается «золотым стандартом» диагностики адгезивных нарушений и степени выраженности заболевания и одновременно позволяет проводить оперативное лечение [22, 23].

Лечение внутриматочных синехий

Несмотря на бурное развитие медицины, в настоящее время вопрос лечения внутриматочных синехий остается по-прежнему актуальным. Необходимы новые подходы для улучшения репродуктивного здоровья женщины. У пациенток, страдающих гипоменструальным синдромом или аменореей, бесплодием на фоне адгезивных нарушений полости матки, необходимо патогенетическое лечение. Первоначальной целью является восстановление нормальной анатомии полости матки, покрытой эндометрием, а вторичной – профилактика рецидивов.

Гистероскопический адгезиолизис

В настоящее время основным методом лечения внутриматочных синехий является гистероскопический адгезиолизис [22]. Оптическое увеличение и угол обзора гистероскопа обеспечивают эффективное и безопасное удаление адгезивных повреждений полости матки. В ходе операции возможно механическое, электрическое и лазерное рассечение синехий [23–26]. В некоторых случаях их можно разделить с помощью наконечника гистероскопа без какого-либо источника энергии (рис. 1) [27].

Монополярные энергии связаны с риском перегрузки жидкостью в ходе гистероскопии по сравнению с биполярными, поэтому не рекомендуются в качестве лечения первого выбора [29].

По данным многочисленных исследований, восстановление нормальной менструальной функции после гистероскопического адгезиолизиса наблюдалось у 75–100% пациенток, репродуктивной функции с последующей беременностью – у 25–76% женщин [14, 30–32], частота преждевременных родов у пациенток, достигших беременности, составляла 25–79,7% [33]. Вероятность успеха операции зависела от тяжести спаечного процесса [23].

С течением времени пришли к тому, что интраоперационное трансабдоминальное УЗ-исследование, как альтернатива лапароскопии, может уменьшить частоту осложнений. В тяжелых случаях возможна интраоперационная рентгеноскопия: внутриволостное распределение контрастного вещества облегчает визуализацию скрытых участков эндометрия, и проходимость маточных труб может быть оценена во время процедуры [34].

После первичного гистероскопического адгезиолизиса очень часто образуются рецидивы. Целесообразна повторная гистероскопия через 2–4 нед, а иногда и до 4 гистероскопий после первичной операции [35].

Внутриматочные контрацептивы

Внутриматочная спираль часто использовалась для предотвращения образования синехий [36]. Механизм действия основывается на усилении физиологической регенерации эндометрия и механическом разобщении передней и задней стенок матки. Данные о результатах лечения противоречивы [37, 38]. Продемонстрированы положительные результаты использования внутриматочной контрацепции у 48 женщин, у которых восстановились регулярные менструации после лечения [39]. Однако инфекционный риск может усугубить травму эндометрия [40]. Несмотря на достаточно продолжительный опыт использования внутриматочной контрацепции в качестве профилактики рецидива синехий, однозначных данных о безопасности и эффективности по-прежнему нет.

Гормонотерапия

Использование гормональных препаратов может способствовать регенерации эндометрия за счет индукции механизмов ангиогенеза [41]. Принято использовать терапию эстрогенами в качестве дополнительного лечения после гистероскопического адгезиолизиса, поскольку это может реально предотвратить образование повторных спаек. Как доклинические, так и клинические данные многочисленных исследований показали, что введение эстрогенов женщинам с синдромом Ашермана показало удовлетворительные результаты: уменьшение частоты рецидивов и увеличение частоты наступления клинической беременности [42]. Однако в послеоперационной терапии гормонами по-прежнему отсутствует единое мнение о дозировке препаратов, способах введения, безопасности лечения в долгосрочной перспективе [43].

Антиадгезивные барьеры на основе гиалуроновой кислоты

В наше время антиадгезивные барьеры на основе гиалуроновой кислоты широко используются в хирургической практике с целью создания временного барьера и механического предотвращения спаечного процесса [44]. Гиалуроновая кислота регулирует активность множества воспалительных клеток, связываясь с рецепторами на клеточных мембранах.

Матрикс, состоящий из гиалуроновой кислоты и фибрина, постепенно разрушается, и низкомолекулярная гиалуроновая кислота, образующаяся в результате деградации, способствует ангиогенезу, который играет важную роль в заживлении ран и помогает предотвратить возникновение спаек [45].

В России в настоящее время для профилактики синдрома Ашермана применяется антиадгезивный гель на основе гиалуроновой кислоты – Антиадгезин (Genewel Co., Ltd., Korea).

Механизм действия противорецидивного геля Антиадгезин основан на создании временного барьера между рассеченными адгезиями в период ранней репарации.

Молекула Антиадгезина представляет собой высокоочищенную натриевую соль гиалуроновой кислоты, полученную без использования генно-модифицированных микроорганизмов, именно изложенные фармакокинетические характеристики позволяют его считать не только апиогенным продуктом, но и биосовместимым, биodeградируемым материалом, который не содержит антигенов.

Уникальными характеристиками Антиадгезина следует считать оптимальную степень реологии и вязкости, позволяющие интегрироваться при различных анатомических образованиях за счет создания ультратонкой гелиевой пленки, адгезированной к репаративной поверхности поврежденных тканей.

Эффективность терапии с использованием антиадгезивного геля доказали в ходе двойных слепых рандомизированных испытаний, где авторы сделали следующий вывод: частота внутриматочных адгезий достоверно ниже в группе использовавших гиалуроновую кислоту в сравнении с контролем [46].

T. Kim и соавт. описали 187 клинических ситуаций, ассоциированных с использованием препаратов на основе гиалуроновой кислоты: частота рецидива внутриматочных синехий значительно ниже по сравнению с контрольной группой [13]. В исследовании другой степени доказательности также показана высокая эффективность геля Антиадгезин в профилактике рецидива внутриматочных адгезий.

У всех исследуемых пациенток послеоперационный период протекал без осложнений, не зарегистрировали аллергические или воспалительные реакции, связанные с использованием геля на основе гиалуроновой кислоты.

Клиническая ситуация

Пациентка А. 29 лет, страдающая вторичным бесплодием маточного генеза, после 3 неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения обратилась в клинику для проведения гистероскопического исследования с целью оценки состояния полости матки и исключения внутриматочных болезней.

Из анамнеза известно: менархе с 13 лет, без особенностей. Коитархе с 19 лет, состоит в браке, половая жизнь – регулярная.

Беременность – 1, завершилась выскабливанием стенок полости матки в связи с неполным самопроизвольным абортom в сроке гестации 10 нед.

Из анамнеза также установлено, что за последние 4 года женщина перенесла 4 выскабливания стенок полости матки, 2 из них – по поводу полипа и 2 – по поводу гиперпластических процессов эндометрия. Согласно предоставленной медицинской документации между 2 и 3-й попыткой процедуры экстракорпорального оплодотворения пациентке также выполнили гистероскопический адгезиолизис, во время которого рассекли плотные синехии, облитерирующие порядка 40–45% полости матки.

В настоящее время по данным УЗ-исследования ОМТ верифицированы признаки хронического эндометрита.

Гистероскопия выполнялась во время фолликулярной фазы на 7-й день МЦ с использованием мини-телескопа с оптическим диаметром 3 мм и углом зрения 70°, оснащенного однопоточным диагностическим тубусом с внешним диаметром 3,5 мм. Необходимое растяжение полости матки выполняли с использованием физиологического раствора, при этом применялись источник света мощностью 300 Вт с ксеноновой лампой, цифровая камера и 21-дюймовый видеозащитный экран. Полость исследовали панорамно, оценивая ее архитектуру с позиции анатомии и состояние эндометрия.

В ходе гистероскопического исследования обнаружена частичная облитерация на 35% перешеечного отдела матки за счет плотных адгезий на фоне атрофии эндометрия, выявлены признаки деформации полости матки за счет пленчатых адгезий, занимающие более 50% площади, визуализация устьев маточных труб отсутствует с обеих сторон. Таким образом, на основании комплексной гистероскопической оценки верифицировали умеренную степень тяжести внутриматочных адгезий по классификации адгезивно-фиброзных поражений эндометрия EIN.

Выполнен адгезиолизис острым путем с использованием ножниц, без применения электрохирургических приборов. Принимая во внимание отягощенный анамнез, результаты гистероскопического исследования, для профилактики рецидива после адгезиолизиса интраоперационно введен препарат – Антиадгезин.

Выбор данного препарата обоснован тем, что терапевтический противорецидивный эффект геля Антиадгезин ассоциирован с его уникальными физико-химическими характеристиками и способностью интегрироваться в анатомических пространствах, а также легитимностью использования согласно действующей инструкции. Учитывая абсолютную безопасность за счет полноценной биодеградации, эффективность за счет формирования гелиевой основы на репаративных поверхностях, использование Антиадгезина считается патогенетически оправданным с целью профилактики рецидивов.

В послеоперационном периоде также назначена циклическая гормональная терапия с использованием трансдермальных эстрогенов (Эстрогель) и микронизированного прогестерона во II фазу МЦ.

С целью профилактики рецидивов и оптимизации состояния эндометрия в следующем после хирургического вмешательства МЦ проведен курс аппаратной физиотерапии. С 6-го дня МЦ начаты воздействия: УЗ-терапия на зону проекции ОМТ и дерматопарамидный электрофорез йода гальваническим током абдоминально-вагинально-сакрально. Использовали аппарат ВТЛ-4000-Рpremium-G. Параметры УЗ-терапии: диаметр излучающей головки 5 см, частота 1 МГц, режим импульсный, плотность потока падающей мощности и продолжительность по нарастающей от 0,2 до 1 Вт/см² и от 2 до 10 мин соответственно, методика лабильная, контактная среда – гель, курс 15 процедур, ежедневно. Для электрофореза использовали электродные прокладки размерами 11×16 см, смоченные водой (анод, в надлобковой области) и 10% раствором калия йодида (катод, раздвоен, в пояснично-крестцовой области), а также смоченный 1% раствором калия йодида одноразовый вагинальный электрод (катод, раздвоен, помещен глубоко во влагалище). Силу тока дозировали по ощущениям пациентки, продолжительность по схеме от 6 до 20 мин, курс составил 15 процедур, ежедневно, непосредственно перед процедурой УЗ-терапии.

Через 3 мес после комплексной терапии с целью повторной оценки состояния полости матки проведена контрольная офисная гистероскопия в рамках second-look: полость

треугольной формы, анатомических деформаций и рецидива внутриматочных адгезий не выявлено, высота эндометрия соответствует фазе МЦ, устья маточных труб билатерально визуализируются в типичном месте, сосудистый рисунок без особенностей. Пациентка направлена к репродуктологу.

Заключение

Внутриматочные адгезии являются в настоящее время одной из главных причин нарушения менструальной и репродуктивной функций у женщин и должны лечиться хирургом, имеющим опыт гистероскопического адгезиолизиса. Предпочтительнее рассечение синехий механическим путем с целью профилактики рецидива фиброзных изменений. Повторная оценка после операции может позволить на раннем этапе выявить рецидивирующие спайки и расширить менеджмент ведения пациенток изучаемой когорты. Вместе с тем в настоящее время вопрос поиска новых эффективных методов профилактики рецидивов по-прежнему остается актуальным.

Комплексное предоперационное и послеоперационное лечение гормональными препаратами, применение гелей на основе гиалуроновой кислоты, использование физиотерапии могут помочь снизить частоту рецидивирования внутриматочных синехий и способствовать регенерации нормального эндометрия. Изучение безопасности и эффективности новых технологий может открыть новые горизонты в профилактике рецидива внутриматочных синехий.

Абсолютно оправдан эффективный менеджмент противорецидивной терапии внутриматочных адгезий с использованием гелей на основе гиалуроновой кислоты, что значительно влияет на снижение частоты рецидивов, также улучшает регенераторный потенциал эндометрия. Использование противоспаечного геля Антиадгезин является безопасной и эффективной методикой снижения рецидивов внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007;22(6):1506-12. DOI:10.1093/humrep/dem046
- Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., и др. Внутриматочные синехии: век спустя. *РМЖ*. 2017;12:895-9 [Popov AA, Manannikova TN, Alieva AS, et al. Vnutrimatochnye sinehii: vek spustja. *RMJ*. 2017;12:895-9 (in Russian)].
- Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Силантьева Е.С., и др. «Проблемный» эндометрий как фактор бесплодия: поиск путей преодоления продолжается. *Трудный пациент*. 2020;18(8-9):13-9 [Orazov MR, Krasnopol'skaya KV, Silanteva ES, et al. "Problemnyj" endometrij kak faktor besplodija: poisk putej preodoleniya prodolzhaetsya. *Trudnyj pacient*. 2020;18(8-9):13-9 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10054
- Сухих Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Suhij TA. Besplodnyj brak. *Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu: rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
- Pietro CDi, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(5):509-17.
- Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2007;5:24-7 [Sidelnikova VM. Nevynashivanie beremennosti: sovremennyj vzglyad na problemu. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007;5:24-7 (in Russian)].

7. Попов Э.Н., Корсак В.С., Исакова Э.В., Забелкина О.И. Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2005;3:50-3 [Popov EN, Korsak VS, Isakova EV, Zabelkina OI. Diagnostika patologii polosti матки u bolnyh, stradayushchih trubno-peritonealnoj formoj besplodiya. *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2005;3:50-3 (in Russian)].
8. Valle RF, Sciarra JJ. Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(6 Pt. 1):1459-70.
9. Asherman JG. Traumatic intra-uterine adhesions. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire*. 1950;57(6):892-6.
10. Sabry D, Mostafa A, Mekawey D, et al. An experimental model: intrauterine adhesion versus subendometrial fibrosis. *Biomed Res*. 2018;29(17):3311-8.
11. Westendorp IC, Anjum WM, Mol WJ, et al. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod*. 1998;13(12):3347-50.
12. Smikle C, Yarrarapu SNS, Khetarpal S. Asherman Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
13. Kim T, Ahn KH, Choi DS, et al. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19:731-6.
14. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(11):986-93.
15. Pongpattanawut C, Pantasri T, Sreshthaputra O, Sanmee U. Intrauterine Adhesions: Causes and Treatment Outcomes among Thai Women. *Journal of the Medical Association of Thailand. Chotmaihet thangphaet*. 2016;99:1067-72.
16. Ludwin A, Martins WP, Ludwin I. Ultrasound-guided repeat intrauterine balloon dilatation for prevention of adhesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):566-8.
17. Chikazawa K, Imai K, Liangcheng W, et al. Detection of Asherman's syndrome after conservative management of placenta accreta: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):344.
18. Fernandez H, Benifla JL, Fritel X, et al. Post-curettage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2012;41(2):8-12.
19. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;23(1):63-76.
20. Tchente NC, Brichant G, Nisolle M. Asherman's syndrome : management after curettage following a postnatal placental retention and literature review. *Rev Med Liege*. 2018;73(10):508-12.
21. Asimakopulos N. Traumatic intrauterine adhesions. The Fritsch-Asherman Syndrome. *Can Med Assoc J*. 1965;93:298-302.
22. Адамьян Л.В., Кулаков В.И. Эндоскопия в гинекологии. М.: Медицина, 2000 [Adamian LV, Kulakov VI. Endoskopiia v ginekologii. Moscow: Meditsina, 2000 (in Russian)].
23. Pabuçcu R, Atay V, Orhon E, et al. Hysteroscopic treatment of intrauterine adhesions is safe and effective in the restoration of normal menstruation and fertility. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1141-3.
24. Fernandez H, Gervaise A, de Tayrac R. Operative hysteroscopy for infertility using normal Saline solution and a coaxial bipolar electrode: a pilot study. *Hum Reprod*. 2000;15(8):1773-5.
25. Newton JR, MacKenzie WE, Emens MJ, Jordan JA. Division of uterine adhesions (Asherman's syndrome) with the Nd-YAG laser. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989;96:102-4.
26. Chapman R, Chapman K. The value of two stage laser treatment for severe Asherman's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(12):1256-8.
27. Sugimoto O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol*. 1978;131(5):539-47.
28. Huang H, Zou L, Zhang A, et al. A preliminary study on a patented intrauterine stent in the treatment of recurrent intrauterine adhesions with poor prognosis. *Ann Transl Med*. 2020;8(4):57. DOI:10.21037/atm.2020.01.77
29. Istre O, Bjoennes J, Naess R, et al. Postoperative cerebral oedema after transcervical endometrial resection and uterine irrigation with 1.5% glycine. *Lancet*. 1994;344(8931):1187-9.
30. Hanstede MMF, van der Meij E, Goedemans L, Emanuel MH. Results of centralized Asherman surgery, 2003–2013. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1561-8.
31. Capella-Allouc S, Morsad F, Rongières-Bertrand C, et al. Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1230-3.
32. Yamamoto N, Takeuchi R, Izuchi D, et al. Hysteroscopic adhesiolysis for patients with Asherman's syndrome: menstrual and fertility outcomes. *Reprod Med Biol*. 2013;12(4):159-66.
33. Bougie O, Lortie K, Shenassa H, et al. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(3):446-50.
34. Broome JD, Vancaillie TG. Fluoroscopically guided hysteroscopic division of adhesions in severe Asherman syndrome. *Obstet Gynecol*. 1999;93(6):1041-3.
35. Robinson JK, Colimon LMS, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertil Steril*. 2008;90(2):409-14.
36. Polishuk WZ, Kohane S. Intrauterine adhesions: diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Digest*. 1966;8:41.
37. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss. *Surg Endosc*. 2004;18:1782-4.
38. Polishuk WZ, Weinstein D. The Soichet intrauterine device in the treatment of intrauterine adhesions. *Acta Eur Fertil*. 1976;7:215-8.
39. Vesce F, Jorizzo G, Bianciotto A, Gotti G. Use of the copper intrauterine device in the management of secondary amenorrhea. *Fertil Steril*. 2000;73:162-5.
40. March CM. Intrauterine adhesions. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1995;22:491-505.
41. Johary J, Xue M, Zhu X, et al. Efficacy of Estrogen Therapy in Patients With Intrauterine Adhesions: Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:44-54.
42. Dreisler E, Kjer JJ, Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Women's Health*. 2019;11:191-8.
43. Khan Z, Goldberg JM. Hysteroscopic Management of Asherman's Syndrome. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25:218-28.
44. Guida M, Acunzo G, di Spiezio Sardo A, et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod*. 2004;19:1461-4.
45. Zhang Y, Liu Q, Yang N, Zhang X. Hyaluronic acid and oxidized regenerated cellulose prevent adhesion reformation after adhesiolysis in rat models. *Drug Design Develop Ther*. 2016;10:3501-7.
46. Tsapanos VS, Stathopoulou LP, Papathanassopoulou VS, Tzingounis VA. The role of Septrafil bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *J Biomed Mater Res*. 2002;63:10-4.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Лечение бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения и преимплантационного генетического тестирования у женщины с кариотипом 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12).

Клинический случай

Ж.И. Глинкина^{✉1}, Е.В. Кулакова², **Е.Г. Лебедева**³, В.С. Кузьмичева⁴, Н.П. Макарова²

¹ООО «Хайтек Генетикс», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

³Клинический госпиталь MD GROUP, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия

Аннотация

Частота структурных хромосомных перестроек среди пациентов с нарушениями репродуктивной функции может составлять от 1,8 до 8%. К одним из наиболее редких хромосомных патологий относятся инсерция (вставка хромосомного участка) и инверсия (поворот участка хромосомы). В настоящей работе описан клинический случай программы лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у женщины с редкой хромосомной перестройкой: инсерция и инверсия хромосом одновременно – 46, XX, ins(13;4)(q34;p14p15.3), inv(4)(p14q12). Определены структура и частота хромосомных aberrаций методом высокопроизводительного секвенирования у преимплантационных эмбрионов. Результат анализа секвенирования показал, что несбалансированные варианты по известной патологии составили 9 (56,3%) из 16 наблюдений, при этом в 6 (37%) только по известной в кариотипе патологии и в 3 (19%) представлены одновременно с патологией других хромосом или с мозаицизмом. По итогам исследования, у преимплантационных эмбрионов, где один из родителей имеет хромосомные нарушения, помимо несбалансированных вариантов встречается анеуплоидия других хромосом, не вовлеченных в известную патологию. Они описаны в 3 (21%) из 14 наблюдений всей выявленной патологии. В связи с этим пациентам с aberrациями в кариотипе рекомендуется по возможности проводить преимплантационное генетическое тестирование структурных перестроек методами, позволяющими анализировать одновременно все хромосомы. Например, высокопроизводительное секвенирование на платформе Illumina, возможно, станет альтернативой пренатальной диагностике, которая проводится фертильным парам с высоким риском рождения ребенка с наследственной или врожденной патологией. В случае выявления у плода хромосомных изменений перед пациентами встает ряд этических вопросов, связанных с необходимостью проведения медицинского аборта, что может противоречить их религиозным и моральным убеждениям.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, преимплантационное генетическое тестирование, нарушение кариотипа, анеуплоидии, имплантация эмбриона

Для цитирования: Глинкина Ж.И., Кулакова Е.В., Лебедева Е.Г., Кузьмичева В.С., Макарова Н.П. Лечение бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения и преимплантационного генетического тестирования у женщины с кариотипом 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12). Клинический случай. Гинекология. 2021; 23 (5): 441–444. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201010

CASE REPORT

In vitro fertilization and preimplantation genetic testing methods in infertility treatment of a woman with karyotype 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12). Case report

Zhanna I. Glinkina^{✉1}, Elena V. Kulakova², **Elena G. Lebedeva**³, Varvara S. Kuzmicheva⁴, Nataliya P. Makarova²

¹Hi-Tech Genetics Ltd., Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

³Clinical hospital MD GROUP, Moscow, Russia;

⁴Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Abstract

The frequency of structural chromosomal transpositions can range from 1.8 to 8% among patients with reproductive disorders. There are several types of the rarest chromosomal abnormalities: insertion (insertion of a chromosomal region) and inversion (rotation of a chromosome region). This article describes a clinical case of the

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Глинкина Жанна Ивановна** – д-р биол. наук, ген. дир. ООО «Хайтек Генетикс». E-mail: janna435@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0312-3797

Кулакова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_kulakova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4433-4163

[✉]**Zhanna I. Glinkina** – D. Sci. (Biol.), Hi-Tech Genetics Ltd. E-mail: janna435@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0312-3797

Elena V. Kulakova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_kulakova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4433-4163

infertility treatment using assisted reproductive technologies in a woman with a rare chromosomal abnormality: simultaneous insertion and inversion of chromosomes – 46, XX, ins(13;4)(q34;p14p15.3), inv(4)(p14q12). The structure and frequency of chromosomal aberrations were determined by high-throughput sequencing in preimplantation embryos. The result of the sequencing analysis showed that unbalanced variants for a known pathology were detected in 9 (56.3%) out of 16 observations, while in 6 (37%) only for a pathology known in the karyotype and in 3 (19%) they were presented simultaneously with the pathology of other chromosomes or with mosaicism. According to the results of the study, in preimplantation embryos, where one of the parents had chromosomal abnormalities, in addition to unbalanced variants, there is aneuploidy of other chromosomes not involved in the known pathology. They are described in 3 (21%) out of 14 observations of all identified pathology. In this regard, patients with aberrations in the karyotype are recommended, whenever possible, to carry out preimplantation genetic testing of structural rearrangements by methods allowed to analyze all chromosomes simultaneously. For example, high-throughput sequencing on the Illumina platform may become an alternative for prenatal diagnostics, which is performed in fertile couples with high risk of having a child with hereditary or congenital disorders. In the case of detection of chromosomal changes in the fetus, patients are faced with a number of ethical issues related to the necessity for medical abortion, which may contradict their religious and moral convictions.

Keywords: assisted reproductive technologies, preimplantation genetic testing, abnormal karyotype, aneuploidy, embryo implantation

For citation: Glinkina ZhI, Kulakova EV, Lebedeva EG, Kuzmicheva VS, Makarova NP. In vitro fertilization and preimplantation genetic testing methods in infertility treatment of a woman with karyotype 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12). Case report. *Gynecology*. 2021; 23 (4): 441–444. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201010

Введение

В настоящее время исследователями разных стран показано, что у пациентов с различными нарушениями репродуктивной функции (НРФ) изменения в хромосомном наборе встречаются в разы чаще, чем в популяции. Цитогенетическое исследование лимфоцитов крови (исследование кариотипа) является «золотым стандартом» генетического обследования супружеских пар с НРФ. В общей популяции изменения в кариотипе встречаются с частотой $1,77 \pm 0,06\%$ [1]. Частота структурных перестроек в хромосомах у пациентов с НРФ наблюдается в 2,37% случаев [2]. В настоящее время известно о 800 вариантах хромосомных аномалий, связанных с изменением числа хромосом или их структуры. Одними из редких хромосомных патологий являются инсерция (вставка хромосомного участка) и инверсия (поворот участка хромосомы) [3].

Как правило, сбалансированные хромосомные перестройки не влияют на здоровье их носителей. Однако у людей с измененным кариотипом в процессе деления клетки могут формироваться гаметы с несбалансированными вариантами хромосомных перестроек. Эмбрионы, полученные в результате оплодотворения таких половых клеток, будут иметь патологию в хромосомном наборе, которая может приводить к остановке развития беременности, самопроизвольному ее прерыванию, а также являться причиной рождения генетически больного ребенка. Именно поэтому хромосомные изменения в кариотипе пациентов, проходящих лечение в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), могут приводить к снижению эффективности этих программ.

С целью профилактики рождения больного ребенка и невынашивания беременности в рамках программ ВРТ необходимо применять преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии в эмбрионах (ПГТ-А). А у пациентов с нарушениями в кариотипе целесообразным является исследование хромосом, вовлеченных в перестройку, т.е. преимплантационное генетическое тестирование структурных перестроек (ПГТ-СП).

До настоящего времени наиболее распространенными методами ПГТ-СП являлись флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция (КФ-ПЦР), сравнительная геномная гибридизация (arr-CGH). Однако данные методики имеют ряд принципиальных ограничений и не всегда отражают полную картину молекулярного кариотипа. Последние годы широкое распространение приобрел современный метод высокопроизводительного секвенирования (NGS), который все больше вытесняет другие методы преимплантационного генетического тестирования в зарубежных и российских клиниках ВРТ. NGS более точно обнаруживает и анеуплоидии, и делеции/дупликации. Принцип данного метода построен на распознавании последовательности нуклеиновых кислот, что существенно отличает его от других тактик.

В настоящей работе описан клинический случай программы лечения бесплодия методами ВРТ у пациентки с аномальным кариотипом 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12), сочетающим инсерцию и инверсию. Также в работе определены структура и частота хромосомных aberrаций в преимплантационных эмбрионах нескольких программ стимуляции овуляции методом NGS.

Описание клинического случая

В 2020 г. пациентка 3. 37 лет обратилась с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 5 лет регулярной половой жизни без контрацепции. Из анамнеза: менструации с 17 лет, цикл регулярный по 5 дней через 26 дней без особенностей. В 2015 г. проведена лапароскопия с резекцией правого яичника по поводу эндометриозной кисты. У женщины выявлены бронхоэктатическая болезнь и желудочковая экстрасистолия, гипотиреоз. При цитогенетическом анализе кариотипа пациентки выявлены изменения в виде инсерции и инверсии одновременно: 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12). Наследственность не отягощена. Кариотип родителей женщины и родного брата в норме. Муж пациентки 44 лет, соматически здоров, детей нет, показатели спермограммы: объем 3 мл,

Лебедева Елена Геннадьевна – врач акушер-гинеколог отд-ния экстракорпорального оплодотворения Клинического госпиталя MD GROUP. E-mail: elena.g.lebedeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8010-412X

Кузьмичева Варвара Сергеевна – аспирант отд-ния репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ. E-mail: barbarakuzmicheva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3797-6360

Макарова Наталья Петровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: np_makarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1396-7272

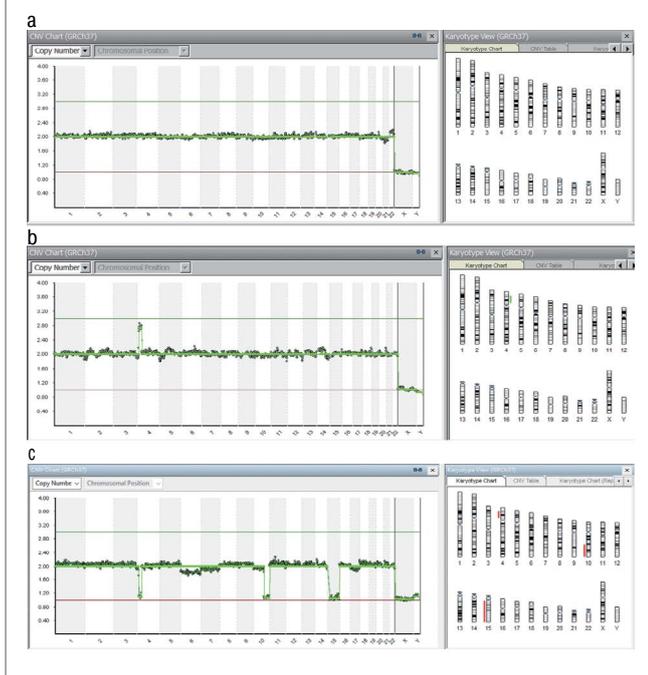
Elena G. Lebedeva – obstetrician-gynecologist, Clinical Hospital MD GROUP. E-mail: elena.g.lebedeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8010-412X

Varvara S. Kuzmicheva – Graduate Student, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. E-mail: barbarakuzmicheva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3797-6360

Nataliya P. Makarova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: np_makarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1396-7272

Рис. 1. Пример результатов анализов секвенирования клеток трофэктодермы методом NGS на платформе Illumina в программе BlueFuse Multi у пациентки с кариотипом 46,XX,ins(13;4)(q34;p14p15.3),inv(4)(p14q12): *a* – Seq(1-22)x2,(XY)x1, нормальный молекулярный кариотип; *b* – Seq(4p15.31-4p14)x3,(XY)x1, выявлен дополнительный генетический материал участка 4p15.31-4p14 хромосомы 4; *c* – Seq(4p15.32 -> 4p14)x1,(10q23.31 -> 10q26.3)x1,(15)x1,(XY)x1, выявлена недостача генетического материала участка 4p15.31-4p14 хромосомы 4, участка 10q23.31 -> 10q26.3 хромосомы 10 и моносомия хромосомы 15.

Fig. 1. An example of the test results of the trophoctoderm cells sequencing in a patient with a karyotype 46, XX, ins (13;4) (q34;p14p15.3), inv(4)(p14q12) by NGS on the Illumina platform using BlueFuse Multi software: *a* – Seq(1-22)x2,(XY)x1, normal molecular karyotype; *b* – Seq(4p15.31-4p14)x3,(XY)x1, additional genetic material of the 4p15.31-4p14 region of chromosome 4; *c* – Seq(4p15.32 -> 4p14)x1,(10q23.31 -> 10q26.3)x1,(15)x1,(XY)x1, a lack of genetic material of the 4p15.31-4p14 region of chromosome 4, the 10q23.31 -> 10q26.3 chromosome 10 and monosomy of chromosome 15.



концентрация сперматозоидов 30 млн/мл, подвижных сперматозоидов 82%, морфологически нормальных форм 4%. Брак у обоих супругов первый, не родственники. Пациенты изъявили желание на проведение программы ВРТ с ПГТ-СП методом NGS.

Женщине провели 3 цикла стимуляции по стандартному протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона с применением препаратов Гонал-Ф, Оргалутран, Диферелин. После осуществления оплодотворения методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) ооциты перенесены в культуральную среду CSCM (Irvine Sc., США) с целью дальнейшего культивирования. Оценку наступления стадии двух пронуклеусов (формиро-

вания зиготы) проводили через 14–16 ч после оплодотворения. Все этапы культивирования осуществляли в мультигазовых инкубаторах COOK (Ирландия) в каплях по 25 мкл под маслом (Irvine Sc., США). Среду CSCM (Irvine Sc., США) не меняли в течение 4 сут культивирования. На 5-е сутки после оплодотворения провели процедуру биопсии трофэктодермы для выполнения ПГТ-А и ПГТ-СП по показаниям. В 1-м цикле ВРТ получили 3 эмбриона, пригодных для ПГТ-СП, во 2 и 3-м – 7 и 6 соответственно. Всего для анализа после секвенирования доступно 16 эмбрионов. Они подверглись криоконсервации методом витрификации на средах Kitazato, хранение в условиях жидкого азота.

Перед секвенированием осуществлялась полногеномная амплификация ДНК-клеток трофэктодермы. С помощью электрофореза проводился анализ качества полученного продукта WGA. ПГТ-СП осуществлялся методом NGS на приборе MiSeq компании Illumina с применением коммерческого набора VeriSeq PGS Kit. Данные, полученные прибором, обрабатывались с помощью программного обеспечения BlueFuse Multi.

По результатам ПГТ-А и ПГТ-СП, выполненных по методике NGS, с нормальным молекулярным кариотипом было 2 эмбриона: по одному в 1-м цикле ВРТ и 3-м цикле стимуляции. Фото профилей секвенирования в программе BlueFuse Multi представлены на рис. 1. В результате переноса здорового эмбриона в 1-м цикле стимуляции беременность не наступила. Здоровый эмбрион, полученный в 3-м цикле стимуляции, до настоящего времени хранится в условиях жидкого азота.

Спектр хромосомной патологии во всех преимплантационных эмбрионах, выявленный при NGS, представлен в табл. 1.

Результат анализа секвенирования показал, что несбалансированные варианты по известной патологии составили 9 (56,3%) наблюдений из 16, при этом в 6 (37%) только по известной в кариотипе патологии и в 3 (19%) представлены одновременно с патологией других хромосом или с мозаицизмом. Эмбрионы с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в хромосомную перестройку, показаны в 3 (21%) наблюдениях из всей выявленной патологии (14 случаев).

При переносе эмбриона с нормальным молекулярным кариотипом, полученным в первой попытке ВРТ, беременность не наступила. В настоящее время пациентка готовится к переносу второго эмбриона с нормальным молекулярным кариотипом.

Обсуждение

Одними из наиболее сложных пациентов, нуждающихся в лечении бесплодия методами ВРТ, являются пары, где у одного из супругов имеются хромосомные aberrации. Из особенностей анамнеза данной группы пациентов можно отметить длительный период бесплодия, множественные неудачные попытки ВРТ, самопроизвольное прерывание беременности, а также рождение ребенка с врожденной хромосомной патологией. Дискутабельным среди специалистов разных стран остается вопрос о целесообразности применения программ ВРТ у пациентов с нарушениями

Таблица 1. Структура хромосомной патологии, выявленной при секвенировании образцов клеток трофэктодермы

Table 1. The structure of chromosomal pathology detected by sequencing of trophoctoderm cell samples

Не сбалансированные эмбрионы по известной перестройке	Не сбалансированные эмбрионы по известной перестройке с мозаицизмом	Эмбрионы, не сбалансированные по известной перестройке и с патологией других хромосом	Эмбрионы с анеуплоидией хромосом, не вовлеченных в хромосомную перестройку	Мозаицизм хромосом
6	2	1	3	2

в кариотипе и не имеющих бесплодия в анамнезе. По утверждению одних исследователей, у этих пар возможны наступление самопроизвольной беременности и рождение здорового ребенка без применения программ ВРТ, однако другие выступают против потенциального риска и заявляют о рациональности сокращения времени наступления беременности здоровым плодом. Для более глубокого понимания процесса мейоза у пациентов со структурными перестройками в хромосомном наборе необходимо проводить изучение кариотипа их эмбрионов. Результаты кариотипирования эмбрионов могут позволить разработать более точные методы преимплантационного тестирования и точнее рассчитать риски возникновения хромосомной патологии у ребенка. Данное исследование доказало, что применение NGS-секвенирования на платформе компании Illumina станет хорошим подготовительным этапом в ПГТ-СП. Эта платформа позволяет анализировать около 1 млн прочтений (ридов) в одном образце, что является принципиальным отличием от других компаний (в сравнении с 150–200 тыс. прочтений у других компаний). Увеличенное количество прочтений качественно влияет на точность выявления генетических нарушений. При направлении пациентов на ПГТ-СП необходимо не только придавать значение методу секвенирования, но и обращать внимание на платформу, на основе которой проводятся тестирования. По исследованиям других авторов, метод NGS у пациентов с измененным кариотипом значительно точнее выявляет хромосомные изменения у эмбрионов. Согласно ретроспективному тестированию продукта WGA после aCGH методом NGS выявлены изменения участков хромосом de novo и пониженный уровень мозаицизма, где aCGH находился в пределах нормативных значений [5]. И итоги авторов статьи, и данные других специалистов подтвердили, что метод NGS четко выявляет в эмбрионах мозаицизм, а также делеции, дупликации и анеуплоидии. В. Brunet и соавт. придерживаются этих результатов [6].

Заключение

На основании полученных данных можно подтвердить, что ПГТ-СП методом NGS является одним из самых точных методов по определению хромосомных aberrаций у преимплантационных эмбрионов и должен быть рекомен-

дован у пар с измененным кариотипом в рамках программы ВРТ с целью профилактики невынашивания беременности, рождения больного ребенка.

Представленные в настоящей статье исследования показывают, что находки с хромосомными изменениями кариотипа возможны у преимплантационных эмбрионов пациентов в виде генетических изменений других хромосом (в частности, мозаицизма) помимо патологии, вовлеченных в перестройку хромосом, что подтверждается результатами других исследователей [4]. Наличие разнообразной группы хромосомных аномалий указывает на необходимость исследовать эмбрионы у этой группы пациентов на все хромосомы. Современной альтернативой на уровне с пренатальной диагностикой может явиться ПГТ-СП методом NGS у супружеских пар, которые имеют фактор риска рождения ребенка с врожденной или наследственной патологией, либо у категории пациентов, которые выступают против медицинского аборта по религиозным, моральным или другим мотивам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Farkas G, Székely G, Vass N, et al. A spontán aneuploidia gyakorisága egészséges magyar populációban. *Magy Onkol.* 2015;59(3):198-204.
2. Pylyp LY, Spinenko LO, Verhoglyad NV, et al. Chromosomal abnormalities in patients with infertility. *Tsitol Genet.* 2015;49(3):33-9.
3. Gardner RJM, Amor DJ. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 5th ed. Oxford University Press, 2018.
4. Wang J, Li D, Xu Z, et al. Analysis of meiotic segregation modes in biopsied blastocysts from preimplantation genetic testing cycles of reciprocal translocations. *Mol Cytogenet.* 2019;12:11.
5. Chow JFC, Yeung WSB, Lee VCY, et al. Evaluation of preimplantation genetic testing for chromosomal structural rearrangement by a commonly used next generation sequencing workflow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;224:66-73. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.03.013
6. Brunet BCFK, Shen J, Cai L, et al. Preimplantation genetic testing for complex chromosomal rearrangement carriers by next-generation sequencing. *Reprod Biomed Online.* 2018;37(3):375-82. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.07.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Экстрагенитальный эндометриоз. Клинический случай

О.В. Чечулина[✉], О.В. Данилова

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ) – наиболее редкий вариант эндометриозной болезни. Это процесс, при котором происходит доброкачественное разрастание ткани за пределами полости матки, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Проявление болезни чаще носит стертый характер, характерное для других заболеваний, и пациентки попадают в непрофильные отделения, что сопровождается ошибками в тактике лечения. Согласно данным Т.В. Дресвянской и соавт., частота ЭГЭ составляет 6–8% от числа всех случаев выявления эндометриозной болезни. В статье представлен случай успешного хирургического лечения ЭГЭ редкой локализации.

Ключевые слова: экстрагенитальный эндометриоз, передняя брюшная стенка, кишечник, хирургическое лечение

Для цитирования: Чечулина О.В., Данилова О.В. Экстрагенитальный эндометриоз. Клинический случай. Гинекология. 2021; 23 (5): 445–447. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201121

CASE REPORT

Endometriosis. Case report

Olga V. Chechulina[✉], Olga V. Danilova

Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Abstract

Extragenital endometriosis (EGE) is the rarest variant of endometrioid disease. This is a process in which a benign growth of tissue similar to the endometrium in morphological and functional properties occurs outside the uterine cavity. The manifestation of the disease has an erased course characteristic of other diseases and patients are more likely to end up in non-core departments, which is accompanied by errors in treatment tactics. According to the data of T.V. Dresvyanskaya et al., the frequency of EGE is 6–8% of the number of all cases of detection of endometrioid disease. The article presents a case of successful surgical treatment of EGE of rare localization.

Keywords: extratropical endometriosis, anterior abdominal wall, intestine, surgical treatment

For citation: Chechulina OV, Danilova OV. Endometriosis. Case report. Gynecology. 2021; 23 (5): 445–447. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201121

По данным Всемирной организации здравоохранения, эндометриоз является глобальной проблемой. Заболевание широко распространено и поражает женщин разных возрастов [1, 2].

Экстрагенитальный эндометриоз (ЭГЭ) – относительно редкая патология, при которой эндометриозидные гетеротопии обнаруживаются за пределами органов половой системы. ЭГЭ может сочетаться с наружным или внутренним эндометриозом у одних женщин и быть единственной локализацией заболевания у других [3–5].

Эндометриоз – заболевание с характерной способностью к инфильтративному росту, склонностью к рецидивированию, относится к доброкачественным пролиферативным заболеваниям [3–5].

В литературе представлены случаи ЭГЭ с нестандартным течением болезни или клиникой проявления других заболеваний, что сопровождается ошибками в тактике лечения. Диагноз ЭГЭ нередко устанавливается во время операции, подтверждается результатами гистологического исследования, и в лечении возникает необходимость участия других специалистов [6–8].

Несмотря на длительное изучение эндометриоза, этиология данного патологического процесса до сих пор не ясна. Предложено множество теорий патогенеза эндометриоза: имплантационная (теория ретроградной менструации J. Sampson, 1921), согласно которой фрагменты эндометрия вследствие ретроградной менструации контактным либо лимфогенным или гематогенным путем проникают в отдаленные органы и ткани, образуя эндометриозидные очаги [9].

К наиболее распространенным локализациям ЭГЭ, согласно данным В.П. Баскаковой и соавт. (2002 г.), относятся: поражение послеоперационных рубцов на передней брюшной стенке, пупка (частота его варьирует от 0,4 до 4%), органы мочевой системы (мочевой пузырь, почки) – вовлекаются в процесс у 1–3% женщин при распространенных формах эндометриоза. Из числа менструирующих женщин 1–2% страдают эндометриозом прямой и сигмовидной кишки [3, 4].

Н. Spjut и соавт. (1959 г.) указывают, что у 18–25% женщин с эндометриозом органов таза поражается кишечник. Из всех отделов кишечника эндометриоз чаще всего (70–80%) поражает прямую и сигмовидную кишку, затем тощую,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чечулина Ольга Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: chechulina01@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9378-9888

Данилова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: olzaiz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6742-0187

[✉]Olga V. Chechulina – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: chechulina01@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9378-9888

Olga V. Danilova – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: olzaiz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6742-0187

реже – слепую и еще реже – червеобразный отросток. Эндометриоз легких, плевры, бронхов и гортани относится к наиболее редким локализациям экстрагенитальной формы заболевания [3, 10, 11].

Диагностика ЭГЭ проводится на основании клинических проявлений и данных объективного обследования от менструального цикла. Следует уделять внимание дифференцировке ряда локализаций (кишечник, легкие, мочевой пузырь) экстрагенитальных форм с опухолевым процессом [9].

Кишечник обычно поражается эндометриозом вторично, в результате распространения процесса из яичников, позадишеечного очага или перешейка матки на стенку кишки. Реже наблюдается переход эндометриоза на кишку из послеоперационных рубцов и пупка. Первичное поражение кишечника (при отсутствии эндометриоза других органов, из которых он мог бы распространяться на кишку) наблюдается редко и происходит в результате гематогенного или лимфогенного занесения элементов эндометрия в стенку кишки [4, 5].

Клинические проявления эндометриоза кишечника разнообразны и зачастую «скрываются» под «маской» различной хирургической патологии, что обуславливает высокий процент гиподиагностики этого заболевания на дооперационном этапе. Это связано, по-видимому, не только с редкостью этой патологии, но и с неправильной трактовкой его симптомов.

Клинический случай

Представляем случай успешного лечения пациентки с ЭГЭ.

Больная Г. 42 лет направлена врачом женской консультации на стационарное лечение с жалобами на боли в нижних отделах живота ноющего и спазмирующего характера. Боли носили циклический характер за несколько дней до начала менструаций и приступообразный во время менструации и прекращались с их окончанием или через 3–4 дня. Во время менструаций наблюдались метеоризм и вздутие живота. Нередко имели место боли во время полового акта.

Из анамнеза выяснено, что менархе с 16 лет, нерегулярные, с задержками до 1–1,5 мес. С целью нормализации менструального цикла получала циклическую витаминотерапию. С 18 лет менструации стали болезненными (дисменорея), продолжительностью до 10 дней.

Принимала курсами в течение 6 мес дидрогестерон в дозе 10 мг 2 раза в сутки для облегчения эндометриозассоциированного болевого синдрома.

Из хронических заболеваний: гастродуоденит, подтвержденный фиброэзофагогастродуоденоскопией.

Объективно: общее состояние удовлетворительное, телосложение нормостеническое, удовлетворительное питания. Кожные покровы физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Молочные железы мягкие, без патологических образований. В легких дыхание везикулярное, частота дыхательных движений 16 уд/мин. Частота сердечных сокращений 72 уд/мин, соответствует пульсу. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Костно-суставная система без видимой патологии. Стул с периодическими задержками. Дизурии нет.

Локально: язык чистый, влажный. Живот не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации печень и селезенка не увеличены.

Гинекологический статус: 24-й день менструального цикла. Наружные половые органы развиты правильно. Слизистая оболочка влагалища не гиперемирована. Шейка матки коническая, без воспалительных явлений. Матка увеличена до 8 нед за счет миоматозных узлов, болезненная при пальпации, придатки увеличены с обеих сторон.

Ректально: наружные геморроидальные узлы не увеличены, тонус сфинктера сохранен, опухолевидных образований нет. Отмечалась болезненность стенок прямой кишки.

Данные инструментальных методов исследований: заключение рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки – очаговых и инфильтративных изменений, признаков объемных процессов не выявлено.

Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости: печень, селезенка без особенностей, в правой подвздошной области по наружной стенке купола слепой кишки – скопление жидкости с четкими контурами размером 29×13×21 мм, объемом до 5 мл, отмечается жидкость вокруг правого яичника циркулярно до 13 мм толщиной. Правый яичник несколько увеличен, до 25×20 мм. Данные жидкостные образования связаны тонким протоком.

Фиброколоноскопия: толстая кишка осмотрена до селезеночного угла, дальнейшее продвижение эндоскопа вызывает выраженную боль. Архитектоника складок и слизистой оболочки соответствует отделам толстого кишечника. Гаустрация – в норме, гаустры спазмированы, прослеживается на всем протяжении. Сигмовидная кишка раздражена, без рубцовых изменений.

Получала консервативно инфузионное лечение, антибиотиков, противовоспалительную терапию. На фоне проводимой терапии у болевой боли усилились. Принято решение с целью уменьшения симптомов, связанных с поражением, удаление очага эндометриоза; предотвращение прогрессирования и профилактика рецидивов. Радикальное оперативное вмешательство позволит сохранить репродуктивную функцию женщины [3].

Выставлены показания к оперативному лечению. Заключение: эндометриоз слепой кишки, осложненный формированием инфильтрата; дивертикулит сигмовидной кишки с обсединением; миома тела матки; поликистоз яичников.

Выполнена операция: лапаротомия, гемиколэктомия справа с илеотрансверзоанастомозом «бок в бок», резекция сигмовидной кишки с колостомией. Удаление миомы тела матки. Резекция обоих яичников, дренирование брюшной полости.

Гистологическое исследование: эндометриоз кишечника.

Послеоперационное течение гладкое, дренажи удалены, заживление послеоперационной раны первичным натяжением. Колостома физиологической окраски, функционирует. Больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдением гинеколога и хирурга в поликлинике по месту жительства.

Восстановительная операция через 4 мес.

Второй этап операции: лапаротомия; висцеролиз; реконструктивно-восстановительная операция по восстановлению целостности желудочно-кишечного тракта; сигмо-ректоанастомоз «конец в конец»; вылушивание кист обоих яичников.

Согласно данным некоторых авторов, оперативное лечение не всегда адекватно, и частота послеоперационных рецидивов эндометриоза составила 30 и 43% через 4 и 8 лет после операции соответственно [12].

Для снижения частоты рецидивирования и интенсивности тазовой боли требуется проведение консервативной терапии, прежде всего гормонами [3, 13]. Прогестины рассматриваются как альтернативный вариант для ингибирования пролиферации эстрогениндуцированного поражения и уменьшения боли, связанной с эндометриозом [13]. Вызывая аменорею и останавливая менструальное кровотечение (и рефлюкс) или даже просто уменьшая его тяжесть, они приводят к уменьшению попадания эритроцитов в брюшную полость. Это ведет к уменьшению окислительно-

го стресса, который является основным источником воспаления, вызванного избытком свободного железа и гема в малом тазу [14].

Во избежание возникновения и рецидивирования эндометриоза пациентке назначен диенгест в дозе 2 мг/сут. Диенгест купирует связанную с эндометриозом боль (дисменорея, диспареуния и диффузная тазовая боль); тормозит и уменьшает распространенность эндометриозных очагов; не уступает по эффективности агонистам гонадотропин-рилизинг-гормона (доказанный эффект); подходит для долгосрочного лечения эндометриоза; не оказывает негативного влияния на метаболический профиль и функцию печени; обладает высоким профилем эффективности и безопасности при терапии эндометриоза [15, 16].

Пациентка 1 раз в 2 мес в течение 6 мес осматривалась и продолжает наблюдаться акушером-гинекологом и хирургом: признаков рецидива эндометриоза не обнаружено. Пациентка работает, ведет активный образ жизни.

Публикация готовилась без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
- Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. GM Savel'evoy, GT Sukhikh, VN Serova, et al. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
- Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина, 2006 [Adamian LV, Kulakov VI, Andreeva EN. Endometriozy: rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd. Moscow: Meditsina, 2006 (in Russian)].
- Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Я.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб., 2002 [Baskakov VP, Tselev IuV, Kira IaF. Endometrioidnaia bolezn'. Saint Petersburg, 2002 (in Russian)].
- Печеникова В.А., Костючек Д.Ф. Экстрагенитальный эндометриоз: клинико-морфологический и иммунологический анализ 45 наблюдений различной органной локализации. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2010;59(2):69-77 [Pechenikova VA, Kostiuchek DF. Ekstragenital'nyi endometrioz: kliniko-morfologicheskii i immunologicheskii analiz 45 nabludeni razlichnoi organnoi lokalizatsii. *Zhurn. akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2010;59(2):69-77 (in Russian)].
- Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, И.В. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 799-802 [Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. VI Kulakova, IV Manukhina, GM Savel'evoy. M.: GEOTAR-Media, 2011; p. 799-802 (in Russian)].
- Клинические рекомендации. Эндометриоз. Под ред. Л.В. Адамян, и др. М., 2020 [Klinicheskie rekomendatsii. Endometrioz. Pod red. LV Adamian, et al. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Дресвянская Т.В., Прусов И.А., Фокина А.П., и др. Случай успешного хирургического лечения экстрагенитального эндометриоза РМЖ. *Мать и дитя.* 2018;2(1):70-2 [Dresvianskaia TV, Prusov IA, Fokina AP, et al. Sluchai uspeshnogo khirurgicheskogo lecheniia ekstragenital'nogo endometrioz RMZh. *Mat' i ditia.* 2018;2(1):70-2 (in Russian)].
- Демидов В.Н. Экстрагенитальный эндометриоз и его ультразвуковая диагностика. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2010;3:102-11 [Demidov VN. Ekstragenital'nyi endometrioz i ego ul'trazvukovaia diagnostika. *Ul'trazvukovaia i funktsional'naia diagnostika.* 2010;3:102-11 (in Russian)].
- Spjut H, Perkins D. Intestinal endometriosis. *Amer J Roentgenol.* 1959;82:1070.
- Cirillo F. Endometriosis of the caecum and ileo-caecal valve. A case report and review of the literature. *Chir Ital.* 2008;60(4):603-6.
- Cosson M, Querleu D, Donnez J, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril.* 2002;77:684-92.
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. 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(2):193-8.
- Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;35(6):1069-76.
- Прилепская В.Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны: возможности и перспективы. *РМЖ.* 2007;3:182 [Prilepskaia VN. Endometrioz i kontratseptivnye gormony: vozmozhnosti i perspektivy. *RMZh.* 2007;3:182 (in Russian)].
- Petraglia F, Hornung D, Seitz C, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(1):167-73.

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Специфика ведения беременности у пациенток с миомой матки. Клинический случай

Ю.Э. Доброхотова¹, С.Ж. Данелян², Е.И. Боровкова^{✉1}, Е.А. Нагайцева², Д.Х. Сарахова²,
Д.С. Селимшаева¹, К.А. Боровская¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Миома матки (ММ) является самой распространенной опухолью у женщин репродуктивного возраста. Рост миоматозных узлов во время беременности носит нелинейный характер и преимущественно происходит в I триместре. В большинстве случаев ММ не отягощает течение беременности. Большой размер (>5 см), ретроплацентарное расположение и/или деформация полости матки миоматозным узлом связаны с повышенными рисками самопроизвольного выкидыша, отслойки плаценты, кровотечения, преждевременных родов и кесарева сечения. Миомэктомия во время беременности нежелательна, при развитии болевого синдрома безопасным является применение ацетаминофена. Показаниями к кесареву сечению при ММ являются миома большого размера, препятствующая родам через естественные родовые пути, «красная дегенерация» миоматозных узлов, перекрут субсерозного миоматозного узла (степень 2С).

Ключевые слова: миома матки, беременность, ультразвуковое исследование, миомэктомия

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Данелян С.Ж., Боровкова Е.И., Нагайцева Е.А., Сарахова Д.Х., Селимшаева Д.С., Боровская К.А. Специфика ведения беременности у пациенток с миомой матки. Клинический случай. Гинекология. 2021; 23 (2): 448–453. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.200777

CASE REPORT

Pregnancy management in patients with uterine fibroids. Case report

Iuliia E. Dobrokhotova¹, Sonia Zh. Danelian², Ekaterina I. Borovkova^{✉1}, Elena A. Nagaitseva², Dzhamilia Kh. Sarakhova²,
Dinara S. Selimshaeva¹, Kseniia A. Borovskaia¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia

Abstract

Uterine fibroids (UF) are the most common tumor in women of reproductive age. The growth of myomatous nodes during pregnancy is non-linear and mainly occurs in the first trimester. In most cases, UF do not burden the course of pregnancy. Large size (>5 cm), retroplacental location, and/or deformity of the uterine cavity by the myomatous node are associated with increased risks of spontaneous miscarriage, placental abruption, bleeding, preterm birth, and cesarean section. Myomectomy during pregnancy is undesirable, with the development of pain syndrome, the use of acetaminophen is safe. Indications for cesarean section in UF are the presence of a large size of fibroids that prevent delivery through the natural birth canal, “red degeneration” of myomatous nodes, torsion of the subserous myomatous node (degree 2C).

Keywords: uterine fibroids, pregnancy, ultrasound, myomectomy

For citation: Dobrokhotova IuE, Danelian SZh, Borovkova EI, Nagaitseva EA, Sarakhova DKH, Selimshaeva DS, Borovskaia KA. Pregnancy management in patients with uterine fibroids. Case report. Gynecology. 2021; 23 (2): 448–453. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.200777

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: Katyanikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X; SPIN-код: 8897-8605

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru

Данелян Соня Жорвна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ ГКБ №40. E-mail: gkb40-rd@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-8594-6406

Нагайцева Елена Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием ультразвуковой диагностики родильного дома ГБУЗ ГКБ №40. E-mail: gkb40-rd@zdrav.mos.ru

Сарахова Джамиля Хажбаровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием патологии беременных родильного дома ГБУЗ ГКБ №40. E-mail: gkb40-rd@zdrav.mos.ru

Селимшаева Динара Ситвелиевна – клин. ординатор 1-го года каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: selimshaeva97@gmail.com

Боровская Ксения Анатольевна – клин. ординатор 1-го года каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: xeniasaluk@gmail.com

[✉]**Ekaterina I. Borovkova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Katyanikitina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7140-262X; SPIN code: 8897-8605

Iuliia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru

Sonia Zh. Danelian – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №40. E-mail: gkb40-rd@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-8594-6406

Elena A. Nagaitseva – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №40. E-mail: gkb40-rd@zdrav.mos.ru

Dzhamilia Kh. Sarakhova – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №40. E-mail: gkb40-rd@zdrav.mos.ru

Dinara S. Selimshaeva – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: selimshaeva97@gmail.com

Kseniia A. Borovskaia – Clinical Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: xeniasaluk@gmail.com

Введение

Миома матки (ММ), лейомиома – это доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки и тела матки. Частота встречаемости ММ у беременных составляет 1,6–10,7% [1–3].

Изучение потенциального влияния ММ на течение и исходы беременности, а также влияния самой беременности на миому является областью широкого научного и клинического интереса.

Изменение размеров миомы во время беременности связано с повышением уровня эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина человека и усилением маточного кровотока. Размеры миомы не изменяются (<10% изменений) в течение всей беременности у 50–60%, увеличиваются у 22–32% и уменьшаются у 8–27% женщин [2]. При исходно больших размерах миомы (>5 см) высока вероятность дальнейшего роста узла на фоне беременности, в то время как при небольших размерах опухоль чаще всего не изменяется [3]. Среднее увеличение объема миомы во время беременности составляет $12 \pm 6\%$, очень немногие узлы увеличиваются более чем на 25% [4]. Характер роста миомы во время беременности нелинейный, наибольшее увеличение размеров отмечено в I триместре, с незначительным дальнейшим ростом во II и III триместрах [2–4].

У 90% женщин с ММ, диагностированной в I триместре, через 3–6 мес после родов отмечается регресс размеров узлов, и только у 10% сохраняется тенденция к их увеличению [5].

ММ обычно имеет бессимптомное течение во время беременности. Развитие осложнений во время беременности зависит от размеров миоматозных узлов, их количества, расположения относительно слоев матки, а также локализации миомы относительно плаценты и нижнего сегмента матки. Среди возможных клинических проявлений во время беременности наиболее распространенными на ранних сроках являются боль, кровотечение и угроза прерывания, в более поздние сроки беременности возможны отслойка плаценты, разрыв плодных оболочек, угроза преждевременных родов [6].

Частота болевого синдрома, ассоциированного с ММ, возрастает с увеличением размеров опухоли и особенно выражена при достижении ею 7–10 см [7]. В большинстве случаев боль носит локализованный характер, крайне редко сопровождается умеренным лейкоцитозом, лихорадкой, тошнотой и рвотой. Боль обычно появляется в конце I или начале II триместра беременности, что соответствует периоду наибольшего роста миомы и вероятности развития в ней дегенеративных изменений. Боль также может быть результатом частичной обструкции питающих сосудов или перекутом ножки узла [7]. Быстрый рост миомы сопровождается снижением перфузии ткани, ишемией, некрозом («красная дегенерация») и образованием большого количества простагландинов и провоспалительных цитокинов [8].

При субмукозной локализации миоматозных узлов или наличии множественной миомы значимо повышен риск прерывания беременности [9].

В основе патогенеза данного осложнения лежат 2 фактора: прежде всего это нарушение плацентации и формирование аномального маточно-плацентарного кровообращения [3, 5]. Большие субмукозные миоматозные узлы приводят к развитию децидуальной атрофии, искажению сосудистой архитектуры и кровотока в месте имплантации. Вторым фактором является быстрый рост миомы, который может привести к увеличению сократительной способности матки и локального синтеза простагландинов [10].

По данным метаанализа, при интерстициальной и субсерозной локализации узлов не выявлено связи между наличием миомы и риском раннего прерывания беременности, но возрастает вероятность преждевременных родов [2, 11–13]. Наибольший риск обнаружен у пациенток с множественной миомой, при плацентации в проекции миоматозного узла и его размере более 5 см [6, 13]. Одним из возможных провоцирующих развитие преждевременных родов механизмов является снижение активности окситоциназы в измененном миометрии, что приводит к повышению локальной чувствительности ткани к окситоцину [1].

В антенатальном периоде, при локализации плаценты в проекции миоматозного узла в 3 раза повышен риск отслойки плаценты и кровотечения [12, 14]. Подслизистая и ретроплацентарная миома, а также опухоль объемом >200 мл (7–8 см) ассоциированы с наибольшим риском отслойки плаценты. В ретроспективном анализе 6700 беременных у 57% пациенток с ретроплацентарной миомой развилась отслойка плаценты, а при миомах другой локализации данное осложнение зафиксировано только в 2,5% случаев [6].

Отслойка плаценты связана с аномальной перфузией плацентарного ложа. В исследовании L. Forssman при помощи ксенона-133 измерен регионарный маточный кровоток вне беременности. Обнаружено, что в миометрии, прилегающей к узлу, он значительно снижен [15]. Автор предположил, что в децидуальной ткани, перекрывающей миому, также уменьшен кровоток, что и приводит к ишемии, децидуальному некрозу и отслойке плаценты.

Тазовое предлежание плода чаще встречаются у пациенток с ММ. В популяционном когортном исследовании, включившем 72 тыс. женщин с одноплодной беременностью, ягодичное предлежание выявлено у 5,3% пациенток с ММ и у 3,1% без нее (отношение рисков – ОР 1,5, 95% доверительный интервал – ДИ 1,3–1,9) [2].

Пространственные ограничения из-за ММ могут вызвать развитие деформаций у плода, но это случается крайне редко. В литературе описаны случаи редукции конечностей, врожденной кривошеи и деформации головы при наличии большой подслизистой миомы [16].

Риск развития предлежания плаценты [14, 17], преэклампсии, задержки роста и антенатальной гибели плода не ассоциирован с наличием ММ, однако при размерах узла >8 см существует вероятность рождения здорового маловесного плода (<10-го перцентиля) [17].

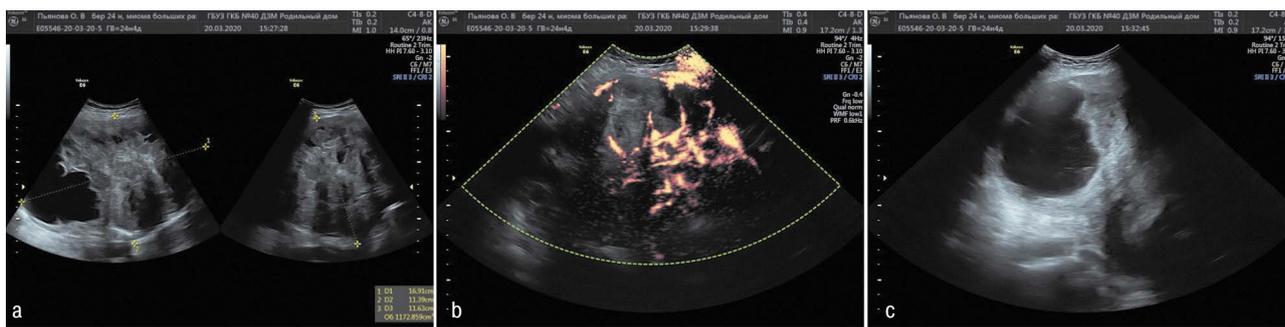
Наличие ММ влияет на силу маточных сокращений и нарушает скоординированное распространение сократительной волны по миометрию, что приводит к развитию аномалий родовой деятельности и тахисистолии (>5 сокращений за 10 мин) [18].

Другими достаточно редкими осложнениями течения беременности при наличии ММ являются диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, спонтанный гемоперитонеум, обструкция мочевыводящих путей с задержкой мочи или острой почечной недостаточностью и тромбоз глубоких вен [19]. Пиомиома (гнояная лейомиома) встречается крайне редко [19, 20]. Клинически она проявляется выраженной лихорадкой, лейкоцитозом, тахикардией, тазовой болью и наличием характерных ультразвуковых признаков (гетерогенная масса, газ).

Наличие ММ увеличивает частоту родоразрешения путем операции кесарева сечения, особенно при локализации узла в нижнем сегменте матки [1, 12, 14, 17, 21, 22].

Несколько исследований сообщили о повышенном риске развития послеродового кровотечения (ОР 1,8, 95% ДИ 1,4–2,2), особенно если миома >3 см в диаметре и расположена

Рис. 1. Миома матки в 24 нед беременности: а – миоматозный узел; б – ЦДК в узле; с – кистозные полости в узле.
Fig. 1. Uterine fibroids at 24 weeks of pregnancy: a – myomatous node; b – color flow mapping in the node; c – cystic cavities in the node CFM.



ретроплацентарно [1, 8, 12]. В большом ретроспективном исследовании показано, что частота послеродовых кровотечений у женщин с интрамуральной миомой составила 8,6%, а у женщин с подслизистой и субсерозной локализацией узлов – 4,7 и 5,6% соответственно [23].

Вопрос о целесообразности проведения предконцепционной миомэктомии решается в каждом конкретном случае и зависит от возраста пациентки, ее прошлого репродуктивного анамнеза, тяжести симптомов, размера и расположения миомы. Проведение миомэктомии во время беременности и во время кесарева сечения должно быть максимально ограничено в связи с рисками кровотечения, разрыва матки, прерывания беременности и преждевременных родов [8, 20, 24–27].

В случае развития болевого синдрома во время беременности показана госпитализация. Боль можно купировать коротким курсом ибупрофена или индометацина (25 мг перорально каждые 6 ч в течение 48 ч) [25]. Терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) должна быть ограничена 32 нед беременности из-за риска преждевременного закрытия артериального протока, развития неонатальной легочной гипертензии, олигогидрамниона и фетальной/неонатальной дисфункции тромбоцитов [28, 29]. Если прием НПВП продолжается более 48 ч, следует проводить еженедельную сонографическую оценку для определения объема околоплодных вод и функционирования артериального протока у плода. Если выявляются изменения, НПВП либо отменяют, либо уменьшают дозу (индометацин 25 мг каждые 12 ч) [29]. В ряде случаев успешно применяется эпидуральная аналгезия [30, 31].

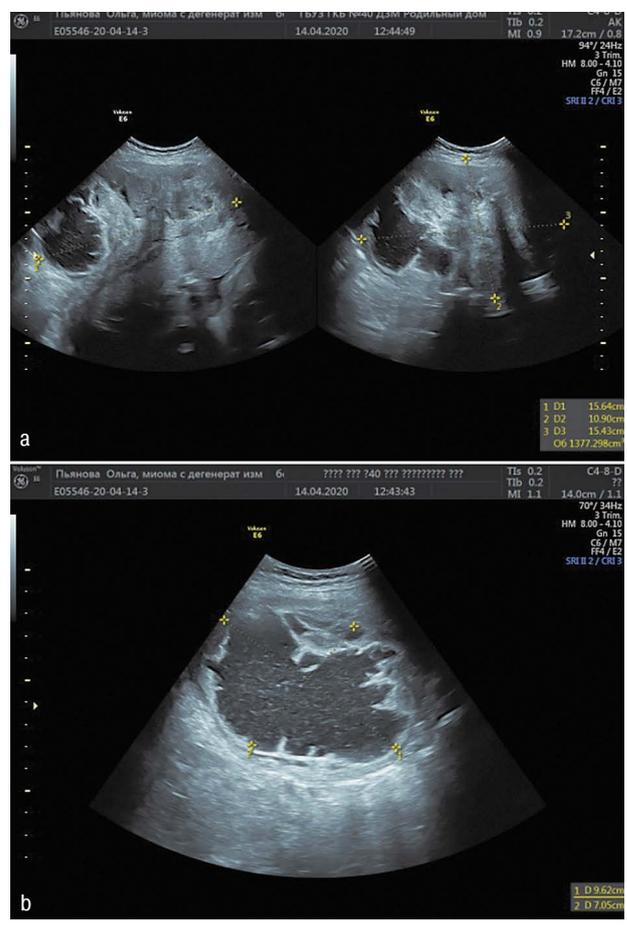
В большинстве случаев женщины с ММ родоразрешаются естественным путем. Кесарево сечение проводится по стандартным акушерским показаниям. Плановое кесарево сечение может быть рекомендовано для пациенток с большими размерами узла (>8 см) и локализацией опухоли в нижнем маточном сегменте [32]. Не рекомендовано проводить плановую миомэктомию во время кесарева сечения, так как это увеличивает вероятность кровотечения. Могут быть удалены узлы с явными признаками дегенеративных изменений в случае, если не удалось избежать травматизации узла при гистеротомии или имеется узел на тонкой ножке [33].

Доказано отсутствие увеличения абсолютного риска разрыва матки при естественных родах у женщин с ранее выполненной миомэктомией без вскрытия полости матки [34]. Пациентки, у которых удалена миома на ножке, не нуждаются в специальном наблюдении во время родов.

По рекомендациям Комитета американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) женщинам с предшествующей обширной миомэктомией со вскрытием полости мат-

Рис. 2. Миома матки в 28 нед беременности: а – миоматозный узел; б – кистозная полость.

Fig. 2. Uterine fibroids (UF) at 28 weeks of pregnancy: a – myomatous node; b – cystic cavity.



ки рекомендовано проведение планового кесарева сечения в сроках от 37+0 до 38+6 нед [35].

Клиническое наблюдение

В консультативно-диагностическое отделение родильного дома ГКБ №40 обратилась первобеременная пациентка П. 1988 года рождения в сроке беременности 12 нед 5 дней для проведения биохимического скрининга.

В 2015 г. впервые выявлена ММ диаметром до 3 см с субсерозной локализацией узла, без динамики роста узла до наступления беременности.

Рис. 3. ММ в 34 нед беременности: а – миоматозный узел; б – ЦДК в узле; с – кистозные полости в узле.**Fig. 3. UF at 34 weeks of pregnancy: a – myomatous node; b – CFM in the node; c – cystic cavities in the node.****Рис. 4. Макропрепарат миоматозного узла.****Fig. 4. Gross specimen of the myomatous node.**

При скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлен конгломерат миоматозных узлов, локализованных интерстициально-субсерозно по передней стенке матки, размерами 138×87×103 мм (объем – 650 см³). При цветовом доплеровском картировании (ЦДК) выявлен умеренный периферический и центральный кровоток (среднескоростной, среднерезистентный). Структура узлов была неоднородная с участками повышенной и пониженной эхогенности с кистозными полостями. По результатам скрининга выявлен повышенный риск развития преэклампсии и задержки роста плода, в связи с чем назначена ацетилсалициловая кислота 150 мг/сут.

Течение I триместра осложнилось угрозой прерывания беременности (терапия микронизированным прогестероном 200 мг 2 раза в сутки) и рвотой беременных легкой степени (снижение массы тела на 3 кг).

Во II триместре диагностирована эссенциальная тромбоцитемия (число тромбоцитов – 550 тыс.), и по рекомендациям гематолога назначена терапия эноксапарином натрия 40 мг/сут.

На протяжении всего периода беременности в проекции конгломерата миоматозных узлов сохранялись тянущего характера боли, усилившиеся в 24–25 нед. Диагностирована угроза преждевременных родов, проведен стационарный курс токолитической терапии (нифедипин) и профилактика респираторного дистресс-синдрома плода (дексаметазон 24 мг).

В 24 нед беременности при УЗИ субсерозный миоматозный узел был размером 170×113×116 мм (объем – 1170 см³), неоднородной структуры с участками повышенной, пониженной эхогенности, с кистозными полостями (наиболь-

шая – размером 74×70 мм) и интенсивным интранодулярным высокоскоростным кровотоком (36 см/с, индекс резистентности IR=0,57); рис. 1.

В 28 нед в связи с нарастанием болевого синдрома, подозрением на нарушение питания в миоматозном узле и угрожающими ранними преждевременными родами (укорочение шейки матки до 22 мм) пациентка повторно госпитализирована. Проведен курс токолитической терапии (нифедипин), антибактериальная терапия (ампициллин 1000 мг 4 раза в сутки 5 дней) и антикоагулянтная терапия (эноксапарин натрия 40 мг).

При контрольном УЗИ отмечено увеличение размеров узла до 188×110×156 мм (объем – 370 см³) и кистозной полости до 96×70 мм, содержимое которой приобрело мелкодисперсный характер. Общая структура узла стала пониженной эхогенности, с единичными локусами ЦДК, что свидетельствовало об отеке тканей узла и вторичных изменениях в нем (рис. 2).

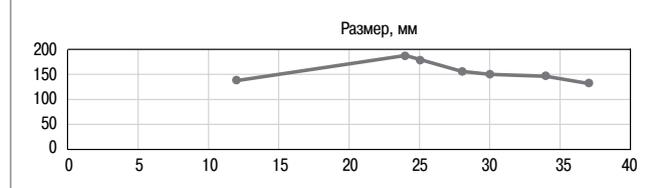
В 30 и 34 нед – повторные госпитализации в связи с сохраняющимся риском преждевременных родов и жалобами пациентки.

В 30 нед беременности размеры узла составили 162×98×123 мм (объем – 998 см³), кистозная полость уменьшилась до 70×74 мм, а содержимое приобрело анэхогенный характер. В 34 нед миоматозный узел уменьшился до размеров 144×86×122 мм (объем – 810 см³), кистозная полость уменьшилась до 64×40 мм (рис. 3).

В 37,6 нед беременная родоразрешена путем операции кесарева сечения. Показанием для оперативного родоразрешения явилось смешанное ягодичное предлежание плода и

Таблица 1. Динамика изменений размеров миоматозного узла на фоне беременности**Table 1. Dynamics of changes in the size of myomatous node during pregnancy**

Срок, нед	Размер, мм	Объем, см ³	Размер полости, мм	Кровотоки
12	138×87×103	650	Нет	–
24	188×113×120	1300	74×75	IR 0,6, 36 см/с
25	180×110×120	1180	73×60×91	–
28	156×109×156	1370	96×70	IR 0,56, 16 см/с
30	150×90×100	1030	70×74	IR 0,52, 14 см/с
34	146×90×124	910	64×40	IR 0,46, 23 см/с
37	132×62×98	510	44×24	IR 0,48, 25 см/с

Рис. 5. Динамика изменения размеров ММ.**Fig. 5. Dynamics of changes in the size of UF.**

наличие ММ больших размеров с локализацией в нижнем маточном сегменте.

Проведена срединная лапаротомия с обходом пупка слева, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте, миомэктомия без вскрытия полости. Аутогемотрансфузия аппаратом Cell Saver. Рождена живая доношенная девочка массой 2950 г, ростом 50 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Интраоперационно узел представлен образованием с неровной бугристой поверхностью, интимно припаянной к париетальной брюшине и большому сальнику. Узел удален методом выщипывания без вскрытия полости матки. Общая кровопотеря составила 800 мл. Аутогемотрансфузия аппаратом Cell Saver составила 250 мл.

Макропрепарат был размером 120×84 мм, весом 760 г, контуры узла неровные бугристые, на разрезе внутреннее содержимое имело кистозные полости.

Результат морфологического исследования подтвердил диагноз фибролейомиомы матки с дистрофией узла, расстройством кровообращения по типу кровоизлияний и очаговым некрозом (рис. 4).

Послеродовый период осложнился анемией легкой степени тяжести (гемоглобин – 99 г/л), пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 5-е сутки.

Представленный клинический случай демонстрирует классическое течение беременности на фоне ММ с развитием типичных осложнений (угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов, болевой синдром), а также с характерными изменениями в самом узле.

В табл. 1 и на рис. 5 представлена динамика изменения размеров миоматозного узла в зависимости от срока гестации.

Выводы

1. Рост ММ во время беременности носит нелинейный характер, преимущественно рост происходит в I триместре.
2. В большинстве случаев наличие ММ не ассоциировано с развитием акушерских осложнений и протекает бессимптомно.
3. Наиболее частой жалобой пациенток является болевой синдром, частота которого коррелирует с размером миомы.
4. Размер и расположение узлов являются факторами риска развития осложнений беременности: большой раз-

мер (>5 см), ретроплацентарное расположение и/или деформация полости матки связаны с повышенными рисками самопроизвольного выкидыша, отслойки плаценты, кровотечения, преждевременных родов и кесарева сечения.

5. Необходимо избегать хирургического удаления миомы во время беременности.
6. При развитии болевого синдрома безопасным является применение ацетаминофена.
7. Показаниями к кесареву сечению при ММ являются наличие большого размера миомы, размеры и локализация которой препятствуют родам через естественные родовые пути, «красная дегенерация» миоматозных узлов, выявленная до родов, перекрут субсерозного миоматозного узла, ММ, нарушающая функции смежных органов. Если в анамнезе выполнена миомэктомия со вскрытием полости матки, рекомендовано проведение планового кесарева сечения в 37+0–38+6 нед (степень 2С). Также кесарево сечение проводят по акушерским показаниям.
8. Большинство специалистов считают, что необходимо избегать миомэктомии во время кесарева сечения из-за риска кровотечения, необходимости гемотрансфузии, перевязки маточных артерий и тромбоэмболических осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Qidwai GI, Caughey AB, Jacoby AF. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:376.
2. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. Миома матки. Безоперационное лечение. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;2(1):3–6 [Dobrokhotova IuE, Il'ina IYu, Goncharov IYu. Mioma matki. Bezoperatsionnoe lechenie. *RMZh. Mat' i ditya.* 2018;2(1):3–6 (in Russian)].
3. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer SA. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2010;94:2703.
4. Ciavattini A, Delli Carpini G, Clemente N, et al. Growth trend of small uterine fibroids and human chorionic gonadotropin serum levels in early pregnancy: an observational study. *Fertil Steril.* 2016;05:1255.
5. Laughlin SK, Hartmann KE, Baird DD. Postpartum factors and natural fibroid regression. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:496.e1.
6. Lam SJ, Best S, Kumar S. The impact of fibroid characteristics on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:395.e1.
7. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2007;87:725.
8. De Carolis S, Fatigante G, Ferrazzani S, et al. Uterine myomectomy in pregnant women. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16:116.

9. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, et al. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound*. 2001;29:261.
10. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М., Сапрыкина Л.В. Миома матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Dobrokhotova IuE, Ibragimova DM, Saprykina LV. Uterine fibroids. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
11. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, et al. Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;130:1065.
12. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:357.
13. Girault A, Le Ray C, Chapron C, et al. Leiomyomatous uterus and preterm birth: an exposed/unexposed monocentric cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:410.e1.
14. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000;95:764.
15. Forssman L. Distribution of blood flow in myomatous uteri as measured by locally injected 133Xenon. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1976;55:101.
16. Romero R, Chervenak FA, DeVore G, et al. Fetal head deformation and congenital torticollis associated with a uterine tumor. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141:839.
17. Koike T, Minakami H, Kosuge S, et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res*. 1999;25:309.
18. Sheiner E, Biderman-Madar T, Katz M, et al. Higher rates of tachysystole among patients with clinically apparent uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:945.
19. Nguyen QH, Gruenewald SM. Sonographic appearance of a postpartum pyomyoma with gas production. *J Clin Ultrasound*. 2008;36:186.
20. Laubach M, Breugelmans M, Leyder M, et al. Nonsurgical treatment of pyomyoma in the postpartum period. *Surg Infect (Larchmt)*. 2011;12:65.
21. Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, et al. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2007;109:410.
22. Michels KA, Velez Edwards DR, Baird DD, et al. Uterine leiomyomata and cesarean birth risk: a prospective cohort with standardized imaging. *Ann Epidemiol*. 2014;24:122.
23. Zhao R, Wang X, Zou L, et al. Adverse obstetric outcomes in pregnant women with uterine fibroids in China: A multicenter survey involving 112,403 deliveries. *PLoS One*. 2017;12:e0187821.
24. Mason TC, Adair J, Lee YC. Postpartum pyomyoma. *J Natl Med Assoc*. 2005;97:826.
25. Kobayashi F, Kondoh E, Hamanishi J, et al. Pyomyoma during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39:383.
26. Lin YH, Hwang JL, Huang LW, Chen HJ. Pyomyoma after a cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81:571.
27. Wittich AC, Salminen ER, Yancey MK, Markenson GR. Myomectomy during early pregnancy. *Mil Med*. 2000;165:162.
28. Celik C, Acar A, Çiçek N, et al. Can myomectomy be performed during pregnancy? *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53:79.
29. Vitale SG, Tropea A, Rossetti D, et al. Management of uterine leiomyomas in pregnancy: review of literature. *Updates Surg*. 2013;65:179.
30. Tower AM, Cronin B. Myomectomy after a vaginal delivery to treat postpartum hemorrhage resulting from an intracavitary leiomyoma. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1110.
31. Kwon SY, Lee G, Kim YS. Management of severely painful uterine leiomyoma in a pregnant woman with epidural block using a subcutaneous injection port. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93:839.
32. Moridaira T, Yamamoto G, Hiraishi M, et al. A case of continuous epidural anesthesia for pain relief in a pregnant woman with uterine myoma in the second trimester of pregnancy. *Masui*. 2013;62:1253 (in Japanese).
33. Ehigiegba AE, Ande AB, Ojubo SI. Myomectomy during cesarean section. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:21.
34. Pergalioitis V, Sinanidis I, Louloudis IE, et al. Perioperative Complications of Cesarean Delivery Myomectomy: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;130:1295.
35. ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e151.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², Р.Е. Орехов¹, И.А. Муллина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Аннотация

Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, об эффективности и безопасности использования прогестагенов с целью профилактики неатипической гиперплазии эндометрия (ГЭ) пациенток репродуктивного возраста. ГЭ – избыточная пролиферация, которая приводит к увеличению объема и изменению архитектоники эндометриальной ткани с увеличением соотношения эндометриальных желез к строме более 1:1. В обзоре рассмотрена возможность использования прогестагенов для профилактики гиперпластических процессов эндометрия, согласно научным данным, основанным на доказательной медицине, за последние 5 лет. Расширение спектра эффективных вариантов лечения позволяет его адаптировать к потребностям пациенток и предлагает персонализированный подход к ведению больных. Прогестагены представляют собой эффективный и безопасный метод профилактики неатипической ГЭ, несущий в себе широкий спектр терапевтических преимуществ, связанных с благоприятным прогнозом фертильности, особенно у молодых женщин.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, прогестагены, ДлЯЖенс про

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Орехов Р.Е., Муллина И.А. Профилактика гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2021; 23 (5): 454–458. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201217

IN AID OF THE CLINICIAN

Prevention of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age

Mekan R. Orazov^{✉1}, Ljudmila M. Mihaleva², Roman E. Orekhov¹, Irina A. Mullina¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

Objective of this review is a systematic analysis of the data available in the current literature on the efficacy and safety of progestogens for the prevention of atypical endometrial hyperplasia (EH) in patients of reproductive age. EH is an excessive proliferation that results in increased volume and changes in endometrial tissue architectonics with an increase in the endometrial glands to stroma ratio of more than 1:1. This review will consider the use of progestogens for the prevention of (EH) based on evidence-based scientific evidence over the past 5 years. The expansion of the range of effective treatment options allows the adaptation of treatment to the needs of patients and offers a personalized approach to their management. Progestogens are an effective and safe method for the prevention of atypical hyperplasia, with a wide range of therapeutic benefits associated with reliable favorable fertility prognosis, especially in young women.

Keywords: endometrial hyperplasia, progestogens, DlyJens pro

For citation: Orazov MR, Mihaleva LM, Orekhov RE, Mullina IA. Prevention of endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. Gynecology. 2021; 23 (5): 454–458. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201217

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – избыточная пролиферация, которая приводит к увеличению объема и изменению архитектоники эндометриальной ткани с увеличением соотношения эндометриальных желез к строме более 1:1 [1, 2].

По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1994 г. на основе архитектурной морфологии и ядерной атипии ГЭ подразделяли на 4 типа, включающие простую гиперплазию и комплексную гиперплазию, с атипией или без нее [2, 3]. Недавно классификацию ГЭ ВОЗ

Информация об авторах / Information about the authors

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

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

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

Муллина Ирина Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

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

Ljudmila M. Mihaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Roman E. Orekhov – Assistant, People's Friendship University of Russia. E-mail: romanorekhovv@yandex.ru

Irina A. Mullina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: 211irina2111@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5773-6399

изменили, чтобы подчеркнуть важность цитологической атипии над объемом и морфологией железистого компартамента, а также для отражения связанного с этим риска развития рака тела матки и нового понимания молекулярно-генетических изменений [4, 5]. Атипичная ГЭ (АГЭ) включает в себя предыдущие категории комплексной и простой ГЭ с атипией, а также эндометриальную интраэпителиальную неоплазию. АГЭ ассоциирована с высокой частотой сосуществования с раком матки, прогрессированием до него и характерными генетическими изменениями [5]. Неатипичная ГЭ включает в себя категории простой и комплексной неатипичной гиперплазии. ГЭ без атипии встречается чаще и, хотя в 80% случаев подвергается спонтанной регрессии, 3–10% прогрессирует до атипических форм, а 1–5% – до рака эндометрия (РЭ) [6–9].

Морфологическая картина ГЭ без атипии характеризуется увеличением желез по размеру и форме, с несимметричными и кистозными очертаниями с митотическими фигурами в железистом эпителии, при этом количество стромального компонента остается изменчивым [10, 11]. Напротив, морфологическую картину АГЭ/интраэпителиальной неоплазии (ИЭН) верифицируют, когда сложные железы (приводит к уменьшению стромы) имеют ядерную атипию (размером >1 мм), заметно отличающуюся от неизменных желез. Важно помнить, что для АГЭ не характерны стромальная десмоплазия и обширное железистое слияние [12].

ГЭ встречается у 6,19–114,36 на 100 тыс. женщин репродуктивного возраста, однако считается, что эти оценки не учитывают значительное количество бессимптомных недиагностированных больных [10]. ГЭ чаще встречается у женщин с бесплодием, в период перименопаузы и часто сосуществует с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), распространенность которого составляет 23–36% случаев [13–16].

Терапия ГЭ у больных направлена на остановку кровотечения, восстановление ритма менструаций в репродуктивном периоде или достижение атрофии и субатрофии эндометрия в перименопаузальном возрасте, а также на профилактику рецидива гиперпластического процесса и канцерогенной трансформации [17]. Менеджмент пациенток, страдающих ГЭ, определяет бинарная классификация ВОЗ (2014 г.). ГЭ без атипии и атипическая ее форма – по сути, различные заболевания, и тактика ведения в этих случаях должна строиться по-разному [17]. Большинство клинических протоколов рекомендует в качестве первой линии лечения ГЭ без атипии прогестины до подтверждения признаков морфологического регресса при гистопатологическом исследовании [16, 18, 19]. К недостаткам терапии как пероральными, так и локальными прогестинами относятся частые нежелательные эффекты, в частности ациклические кровяные выделения из половых путей, которые нередко выражены при приеме высоких доз данных препаратов. Кроме того, пролонгированный прием прогестинов в качестве монотерапии на фоне выраженной атрофии эндометрия может требовать значительного времени для его восстановления после завершения лечения, что зачастую неприемлемо для женщин, планирующих беременность.

Профилактика ГЭ должна строиться на принципах здорового образа жизни и модификации факторов риска. Согласно отечественным клиническим рекомендациям 2021 г. (ГЭ ID: 646, 2021) следует стартовать с нормализации массы тела/лечения ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, СПКЯ [20]. В действующих рекомендациях указывается, что комплекс профилактических мер должен включать прежде всего регулярные физические нагрузки (минимум

150 мин в неделю) и рациональное сбалансированное питание со снижением суточного каллоража на 30% [20].

Консервативное лечение ГЭ без атипии объясняется ее относительно доброкачественным течением. На это указывают результаты когортного исследования с периодом наблюдения 20 лет, где риск развития РЭ у женщин, перенесших гиперплазию без атипии, составил менее 5% [21]. Справедливости ради следует констатировать и тот факт, что у некоторых пациенток при выжидательной тактике ведения даже отмечен спонтанный регресс. Показатель спонтанной регрессии у больных с модифицируемыми факторами риска составил 74,2–81% [12]. По двум последним метаанализам, включающим 8 рандомизированных клинических исследований, частота регресса ГЭ без атипии на фоне прогестагенов составляет 81–94% [22].

Однако наиболее оправданной с точки зрения патогенеза болезни и соблюдения принципов онкологической осторожности сегодня по праву является терапия прогестагенами [22].

ГЭ – эстрогензависимое состояние, именно поэтому с целью индукции регресса прогестагены абсолютно оправданы. Эта группа препаратов реализует свой антипролиферативный терапевтический потенциал путем снижения числа железистых клеток, индуцируя апоптоз. Она служит безопасной альтернативой хирургическому лечению ГЭ, что подтверждено множеством разноплановых исследований [12, 22, 23], подтверждающих эффективность оральных и локальных прогестагенов в лечении ГЭ без атипии как в репродуктивном периоде жизни, так и перименопаузе.

Во многих исследованиях с целью лечения ГЭ без атипии использовалась целая палитра синтетических прогестагенов, таких как медроксипрогестерона ацетат (МПА), мегестрола ацетат (МА) или норэтистерона ацетат, применяемых в различных дозах и режимах [12, 21]. Исследования показали, что нет статистически значимых различий в регрессии ГЭ при назначении различных пероральных прогестагенов [12]. Принимая во внимание отсутствие в настоящее время в России действующих клинических рекомендаций, регламентирующих ведение женщин с ГЭ, основным легитимным документом следует рассматривать Национальное руководство по гинекологии, переутвержденное в 2020 г. [24].

В качестве метода терапии в литературе рассматривается использование МПА в инъекционной форме (150 мг каждые 90 дней). Через 6 мес после такой терапии МПА показатель регрессии заболевания достигает 92% [25].

В недавних рандомизированных клинических исследованиях сопоставимую с МА эффективность и благоприятный профиль безопасности для пациенток с ГЭ без атипии показало использование ингибитора ароматазы. Эта группа препаратов применима для лечения ГЭ у женщин в перименопаузе [26].

Также исследования демонстрируют, что у пациенток с ГЭ в эндометрии повышен уровень матричной РНК ароматазы P450, что является одним из звеньев патогенеза развития гиперпластических процессов, в особенности у больных с СПКЯ [27]. Однако показаний для использования ингибиторов ароматаз при ГЭ в России не существует. Хроническая ановуляция, наблюдаемая при СПКЯ, приводит к длительному избыточному пролиферативному влиянию эстрогена на эндометрий в условиях дефицита прогестерона, что зачастую способствует развитию ГЭ, которая в условиях абсолютной или относительной гиперэстрогемии с большей вероятностью может подвергнуться онкотрансформации [28, 29]. Исследования подтверждают, что у молодых женщин с ГЭ, ассоциированной с СПКЯ, вероятность

развития карциномы эндометрия значительно выше, чем у пациенток без этого синдрома [30].

Согласно последним данным, минимальная продолжительность лечения ГЭ без атипии прогестагенами, которая способствует регрессу, составляет 6 мес. Контроль эффективности лечения необходимо проводить с помощью биопсии эндометрия каждые 3–6 мес [22, 23]. Решение о продолжении терапии пациенток, которые не ответили на 6-месячный курс прогестинами, должно быть принято на индивидуальной основе [22]. Вопрос о смене тактики ведения больных необходимо рассмотреть при отсутствии эффекта от лечения в течение 12 мес [31, 32].

При верификации АГЭ или ИЭН вероятность развития инвазивного РЭ достигает 60%. В связи с этим пангистерэктомия наиболее предпочтительна в данной категории пациенток [33]. Однако в случае желания женщины сохранить свою репродуктивную функцию следует рассматривать консервативное лечение с использованием пролонгированного режима агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Так или иначе, терапия должна быть направлена на полное излечение заболевания, стабилизацию процесса и профилактику неоттрансформации [34]. Продолжительность оценки ответа на проводимую терапию должна составлять 6 мес с последующим достижением плато в течение 12 мес. Согласно данным литературы, показатель регрессии составляет 55–92%, а рецидивов – 3–55% [35, 36]. Самый высокий риск рецидива заболевания наблюдается в первые 2 года после прекращения терапии. Для предупреждения развития рецидива и с целью исключения рисков малигнизации при АГЭ необходимо проводить биопсию эндометрия каждые 3 мес на фоне терапии и каждые 6 мес в течение 2 лет после окончания лечения до достижения морфологического регресса, а затем 1 раз в год до тех пор, пока не исключат факторы риска, или до момента проведения гистерэктомии с двусторонней сальпингоовариоэктомией [37].

В исследовательской работе (J. Park и соавт., 2013) показано, что в случае рецидива АГЭ или ИЭН на фоне отмены курса терапии прогестинами и при отсутствии показаний для радикального хирургического лечения можно назначить повторный курс прогестагенов (II этап) после трехмесячного курса с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Эффективность II этапа терапии достигает 85%. В случае второго рецидива заболевания на фоне отмены курса медикаментозной терапии прогестагенами после морфологического контроля и исключения канцерогенной трансформации можно рекомендовать еще один, 3-й курс терапии (III этап) [38]. Такой подход терапии требует дальнейшего изучения, поскольку пока вызывает множество дискуссий.

Одним из вариантов профилактики рецидивов ГЭ без атипии является использование прогестагена (ДляЖенс® про). Однако нужно отметить, что в инструкции ДляЖенс® про нет легитимных оснований для его использования у женщин, страдающих гиперпластическими процессами эндометрия. Тем не менее в инструкции по применению препарата есть такое показание, как аномальное маточное кровотечение, что является одним из симптомов при ГЭ [39].

Значительное изменение эндометрия происходит за счет подавления пролиферации (Ki-67), значительное снижение экспрессии EIG121, IGF-1, sFRP-1 и sFRP4, участвующих в сигнальных путях пролиферации эндометрия, и снижение уровня ингибитора апоптоза – сурвивина (BIRC5). Авторы предложили молекулярный механизм гормонального подавления пролиферации эндометрия и показали соответствие между эндометриальным эффектом прогестерона [40, 41].

Метаанализ 24 наблюдательных исследований, включавших 1001 женщину, показал, что лечение пероральными прогестинами приводит к регрессу неатипической гиперплазии на 66–89% [42].

Предполагается, что морфометрические изменения эндометрия, измененный внутриматочный воспалительный каскад и нарушение молекулярных путей, наблюдаемые при ГЭ, способны влиять на восприимчивость эндометрия, что может привести к дефектам имплантации и снижению шансов на беременность [43, 44]. У женщин, страдающих СПКЯ и неатипичной гиперплазией, клиническая беременность после экстракорпорального оплодотворения составляет 28–46% с улучшением показателей беременности и снижением вероятности выкидыша после достижения полной морфологической регрессии до нормального эндометрия [45]. В нескольких систематических обзорах сообщается о 18–40% частоты наступления беременности и 14–35% частоты живорождения после полной ремиссии атипичной комплексной ГЭ или РЭ [18].

Клинический портрет

Пациентка С. 35 лет обратилась по поводу ациклических кровяных выделений на фоне задержки менструаций в течение 3 мес.

Из анамнеза больной известно: менархе с 15 лет, отмечает нарушения с периода становления цикла. Менструальный цикл: нерегулярный, безболезненный, с интервалом более 35 дней, по 3–4 дня. Половая жизнь с 19 лет, нерегулярная. Беременностей не было.

Также из анамнеза известно, что пациентке с 20 лет поставлен диагноз СПКЯ, гиперпролактинемия. Соматически неотягощена.

По результатам трансвагинальной сонографии верифицированы сонографические признаки поликистозных яичников (объем яичников – 14,7 и 12,9 см³), а также признаки ГЭ (М-эхо 24 мм). На гистероскопии картина диффузной ГЭ. Итоги морфологического исследования: гистологические признаки неатипической ГЭ.

Пациентке рекомендован курс консервативной терапии прогестагеном ДляЖенс® про с последующим морфологическим контролем.

Через 3 мес после комплексной терапии с целью повторной оценки состояния полости матки проведена контрольная офисная гистероскопия с биопсией: полость треугольной формы, анатомических деформаций и рецидива ГЭ не выявлено, высота эндометрия соответствует фазе менструального цикла, устья маточных труб билатерально визуализируются, сосудистый рисунок без особенностей. Гистологическая картина функционального эндометрия, соответствующая менструальному циклу. Больной рекомендовано продолжить терапию прогестагенами с последующим контролем.

Заключение

ГЭ представляет собой дискретное мультифакториальное, полигенное заболевание с синдромальным характером, высоким риском как рецидивирования, так и малигнизации. Своевременная диагностика и адекватное лечение ГЭ являются важным фактором профилактики неоттрансформации ткани эндометрия. Несмотря на убедительные данные крупных эпидемиологических исследований о защитном действии прогестагенов на эндометрий, они редко назначаются для профилактики РЭ и рецидивирующего течения ГЭ. Помимо потенциальной профилактической и терапевтической ценности при ГЭ прогестагены обеспечивают эффективное

лечение, и их роль в менеджменте молодых пациенток, страдающих ГЭ без атипии, заслуживает дальнейшего тщательного изучения. Кроме того, расширение спектра эффективных вариантов менеджмента позволяет адаптировать лечение к потребностям больных и предлагает персонализированный подход к их ведению. Профилактика неатипической гиперплазии прогестагенами несет в себе широкий спектр преимуществ, связанных в том числе с благоприятным прогнозом фертильности. Однако в настоящее время исследований высокой степени доказательности существует недостаточно, требуются крупные когортные проспективные рандомизированные исследования с длительным наблюдением за гинекологическими и репродуктивными результатами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:348-53.
- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. Uterine corpus. In: *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours* (2nd edn). New York: Springer-Verlag, 1994; p. 13.
- Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, et al. Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. In: *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2003; p. 221-32.
- Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New who classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75:135-6.
- Antonsen SL, Ulrich L, Hogdall C. Patients with atypical hyperplasia of the endometrium should be treated in oncological centers. *Gynecol Oncol*. 2012;125:124-8.
- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56:403-12.
- Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23:223-30.
- Lacey JV, Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63:39-44.
- Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:484-91.
- Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;3:46-58 [Orazov MR. Diskussionnye voprosy vedeniya patsientok s giperplaziei endometrii. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2016;3:46-58 (in Russian)].
- Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27:e8.
- Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:678.e1-6.
- Papaioannou S, Tzafettas J. Anovulation with or without PCO, hyperandrogenaemia and hyperinsulinaemia as promoters of endometrial and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010;24:19-27.
- Park JC, Lim SY, Jang TK, et al. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2011;38:42-6.
- Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, et al. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:525-9.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) and the British Society for Gynaecological Endoscopy. (BSGE) Management of endometrial hyperplasia. Green-top guideline №67. RCOG/BSGE joint guideline. London: RCOG, 2016.
- Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия – от патогенеза к эффективной терапии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3)21-8 [Orazov MR, Khamoshina MB, Mullina IA, Artemenko IuS. Giperplaziia endometrii – ot patogeneza k effektivnoi terapii. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniia, obuchenie*. 2021;9(3)21-8 (in Russian)].
- Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee opinion №631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2015;125:1272-8.
- Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:170-99.
- Гиперплазия эндометрия. Клинические рекомендации. М.: Минздрав РФ, 2021 [Giperplaziia endometrii. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russian)].
- Lacey JV Jr, Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol*. 2010;28:788-92.
- Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, et al. Guideline No. 390 – Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(12):1789-800.
- Management of Endometrial Hyperplasia Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline, 2016.
- Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Ginekologiya. *Natsionalnoe rukovodstvo*. Ed. GM Savevoi, GT Sukhikh, VN Serova, et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Nooh AM, Abdeldayem HM, Girbashi EF, et al. Depo-Provera versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Reprod Sci*. 2016;23:448-54.
- Moradan S, Nikkalah N, Mirmohammadkhanai M. Comparing the administration of letrozole and megestrol acetate in the treatment of women with simple endometrial hyperplasia without atypia: a randomized clinical trial. *Adv Ther*. 2017;34:1211-20.
- Zhao PL, Zhang QF, Yan LY, et al. Functional investigation on aromatase in endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(20):8975-9. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.20.8975
- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19:398-405. DOI:10.1016/S1472-6483(10)60175-7
- Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003;361:1810-2.
- Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010;21:2303-8.
- Moore E, Shafi M. Endometrial hyperplasia. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2013;23:88-93.
- Beavis AL, Cheema S, Holschneider CH, et al. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. *Gynecol Oncol Rep*. 2015;13:71-5.
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Radiother Oncol*. 2021;154:327-53. DOI:10.1016/j.radonc.2020.11.018
- Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol*. 2012;120:1160-75.
- Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:266.e1-12.

36. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol.* 2014;133:229-33.
37. Ørbo A, Arnes M, Vereide AB, et al. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens. *BJOG.* 2016;123:1512-9.
38. Park JY, Lee SH, Seong SJ, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol.* 2013;129:7-11.
39. Безопасность лекарственных препаратов. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 15.10.2021 [Bezopasnost lekarstvennykh preparatov. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 15.10.2021 (in Russian)].
40. Lu KH, Loose DS, Yates MS, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6:774-81.
41. Staland B. Continuous treatment with natural oestrogens and progestogens. A method to avoid endometrial stimulation. *Maturitas.* 1981;3:145-56.
42. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):547.e1-10.
43. Rakha E, Wong SC, Soomro I, et al. Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1683-90.
44. Ip PP, Irving JA, McCluggage WG, et al. Papillary proliferation of the endometrium: a clinicopathologic study of 59 cases of simple and complex papillae without cytologic atypia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:167-77.
45. Bian J, Shao H, Liu H, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF-ET outcomes in PCOS with simple endometrial hyperplasia. *Reprod Sci.* 2015;22:758-66.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU

Оптимизация терапии в менопаузе у особых групп пациенток

29 сентября – 1 октября 2021 г. в Москве прошел XXII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» – самое крупное и наиболее значимое событие для специалистов в области акушерства, гинекологии и смежных областей медицины. В рамках конгресса состоялось заседание круглого стола «Оптимизация терапии в менопаузе у особых групп пациенток». Предлагаем обзор выступлений.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, перименопауза, менопауза, постменопауза

Для цитирования: Оптимизация терапии в менопаузе у особых групп пациенток. Гинекология. 2021; 23 (5): 459–467. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201228

NEWS

Optimization of therapy in menopause in specific patient groups

From September 29 to October 1, 2021, Moscow hosted the XXII Russian Scientific and Educational Forum "Mother and Child" – the largest and most significant event for specialists in the field of obstetrics, gynecology and related fields of medicine. Within the framework of the congress, a round table meeting "Optimization of therapy in menopause in special groups of patients". We offer a review of speeches.

Keywords: menopausal hormone therapy, combined oral contraceptives, perimenopause, menopause, postmenopause

For citation: Optimization of therapy in menopause in specific patient groups. Gynecology. 2021; 23 (5): 459–467. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201228

Алгоритмы перевода пациенток в перименопаузе с комбинированных оральных контрацептивов на менопаузальную гормональную терапию

Сметник Антонина Александровна – канд. мед. наук, зав. отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российской ассоциации по менопаузе.

Поддержка здоровья женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе включает разные аспекты, в том числе и гормональную терапию, роль которой не подвергается сомнению, однако при ее назначении возникает множество вопросов не только у пациентов, но и специалистов. Результаты проведенного в 2020 г. всероссийского анкетирования по назначению и применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в России показали, что с задачей перевода пациенток с комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на МГТ сталкиваются 85% специалистов. Учитывая, что, по данным исследований, в Российской Федерации 75% КОК назначаются off-label [1], т.е. не по показаниям, очень важно знать, какие реальные эффекты присущи КОК и МГТ (табл. 1).

В отличие от КОК МГТ не обладает контрацептивными эффектами, в свою очередь, КОК лишь маскируют вазомоторные симптомы менопаузы и в какой-то степени оказывают влияние на качество сна и настроение. Также КОК не могут быть использованы для профилактики остеопороза и не обладают позитивным воздействием на липидный и углеводный профили, что крайне важно учитывать при назначении гормональной терапии как здоровым пациенткам в перименопаузе, так и пациенткам с метаболическим синдромом.

При назначении оральных контрацептивов врачи должны информировать женщин о симптомах тромбоза и регулярно производить оценку факторов риска. А.А. Сметник подчеркнула, что, к сожалению, до сих пор сохраняется тенденция применения контрацептивов для лечения эндометриоза и нарушений менструального цикла, несмотря на отсутствие у них зарегистрированных показаний [2].

В переходном периоде у женщин появляется потребность в МГТ в связи с дебютом симптомов климактерия. Не назначив своевременно МГТ, можно упустить возможности профилактики поздних нарушений, связанных с дефицитом эстрогенов, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром, остеопороз. На закономерно возникающий вопрос, в каком возрасте надо переводить женщин на МГТ, прозвучали следующие ответы участников опроса: 56,5% – индивидуально, каждый раз по-разному; 19,7% – примерно в возрасте 50 лет, 16,5% – вне зависимости от возраста. Основными причинами перевода, по мнению врачей, являются возраст (в 68,4% случаев) и желание пациентки (64,9%), связанные, в частности, с плохой переносимостью КОК и их неспособностью справиться с симптомами

Таблица 1. Эффекты КОК/МГТ в перименопаузе [5–7]

Table 1. Effects of COC/MHT in perimenopause [5–7]

Эффект	КОК	МГТ
Контрацептивный	+	-
<i>Менопаузальные симптомы</i>		
Вазомоторные симптомы, качество сна, настроение	+/-	+
<i>Онкориски</i>		
Рак яичников	↓	↑*
Рак молочной железы	↑	↑**
Рак эндометрия	↓	↓ (непрерывный режим)
Колоректальный рак	+/-	↓
Рак шейки матки	↑	↓
<i>Метаболические нарушения</i>		
Сердечно-сосудистые события	↑	↓
Остеопороз/саркопения	+/-	↓
Деменция	-	↓
Инсулинорезистентность/сахарный диабет 2-го типа	-	↓

*На сегодняшний день не получено убедительных данных о том, что эстрогены могут инициировать развитие эпителиального рака яичников или способствовать ему. В WHI, единственном рандомизированном контролируемом исследовании, изучавшем риск рака яичников, комбинированная МГТ значимо не влияла на частоту рака яичников по сравнению с плацебо после 5,6 года активного лечения и 13 лет наблюдения (NAMS, 2017); **риск может быть ниже при применении микронизированного прогестерона или дидрогестерона, чем при использовании синтетического прогестерона (С) [IMS, 2016].

менопаузы. Одним из наиболее спорных, по результатам опроса, оказался ответ на вопрос: «Как чаще всего осуществляется перевод пациенток на МГТ?» А.А. Сметник обратила внимание, что только 1/4 (25,7%) врачей делают перерыв в приеме КОК, в то время как большинство (66,9%) отменяют КОК и начинают МГТ, используя разные варианты.

При определении критериев приемлемости контрацептивов следует учитывать, что возраст служит условным ориентиром для понимания потребности в переходе. Однако после 40 лет у женщин требуется периодически (1 раз в 6 мес) переоценивать риск/пользу применения гормональной контрацепции. С целью определения приемлемости контрацепции для каждого пациента следует учитывать наличие в совокупности более одного из перечисленных состояний [3]:

- возраст (</≥35 лет);
- курение (</≥15 сигарет в день);
- ожирение (индекс массы тела ≥30 кг [2]);
- повышенное артериальное давление;
- венозный тромбоз эмболизм;
- тромбоз поверхностных и глубоких вен;
- дислипидемия;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе;
- мигрени;
- послеродовой период, лактация и др.

К возможным причинам отмены КОК женщиной либо лечащим врачом относятся неблагоприятный баланс риска/пользы, отсутствие регулярной половой жизни, вынужденный перерыв, планируемая операция, другие заболевания. В тех ситуациях, когда на фоне отмены КОК или в безгормональный период возникают менопаузальные симптомы, необходимо принять решение о назначении МГТ.

Показаниями для перехода с КОК на МГТ являются следующие критерии (достаточно лишь одного):

- климактерический синдром на фоне отмены КОК;
- климактерический синдром/генитоуринарный менопаузальный синдром на фоне приема КОК, в том числе в безгормональный период;
- пациентка принимает КОК off-label с целью коррекции климактерического синдрома в любом возрасте;
- наличие других показаний к МГТ (профилактика остеопороза и др.); в данной ситуации следует провести оценку риска переломов, используя, например, опросник FRAX;
- если прекратилась закономерная менструальноподобная реакция (МПР) или по запросу пациентки, при условии стабильно повышенного уровня фолликулостимулирующего гормона более 30 мМЕд/л при двукратном измерении в безгормональный период.

Определение выбора режима МГТ при переходе с КОК зависит от возраста. Если возраст пациентки меньше 45 лет, ей может быть назначена циклическая МГТ в стандартной высокой дозировке. Когда пациентка старше 45 лет, выбирать следует циклическую МГТ в низкой дозировке. В тех ситуациях, когда перед нами пациентка более старшего возраста (≥55 лет), предпочтительно начинать МГТ в непрерывном режиме с использованием низких/ультранизких доз.

Необходимо уведомить пациентку об отсутствии контрацептивного эффекта у препаратов МГТ и рекомендовать при необходимости использовать, например, барьерный метод контрацепции (в том числе на монофазной терапии, минимум 1 год). Через 2–3 мес после перехода на МГТ необходима повторная консультация с результатами ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (по показаниям) для оценки эффективности, возможных побочных реакций, наличия кровянистых выделений и их характера.

В случае отсутствия или крайне скудной закономерной МПР на фоне применения циклической МГТ (при исключении беременности и других причин аменореи) оптимальным будет рассмотрение вопроса о переходе на монофазную МГТ.

Пошаговая инструкция по принципам подбора дозировок, управлению кровотечениями на фоне МГТ, переводу с КОК на МГТ дана в публикации 2021 г. «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП» [4].

Ведение больных с аномальными маточными кровотечениями в менопаузе на фоне МГТ

Подзолкова Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Тема оптимизации терапии в менопаузе получила свое развитие в выступлении Н.М. Подзолковой. В начале доклада Наталья Михайловна привела цифры, обозначающие серьезную проблему МГТ в России: 4 из 5 женщин, кому требуется МГТ, ее не получают [8]. И, как показали результаты исследования назначения и использования препаратов МГТ, 75% гинекологов сталкивались со случаями ее отмены/запрета врачами других специальностей, среди которых лидирующие позиции занимали онкологи, флебологи, кардиологи. Основными причинами отмены МГТ врачами являлся риск онкологических заболеваний, доброкачественных образований, тромбозов. Учитывая, что без гормональных препаратов ни акушерство, ни гинекология существовать не могут, лучше других все их плюсы и минусы знают акушеры-гинекологи, а посему должны донести эти знания до коллег других специальностей. Дозировки, применяемые в МГТ, минимально эффективные, однако и

Рис. 1. Тактика диагностики и лечения.

Fig. 1. Tactics of diagnosis and treatment.

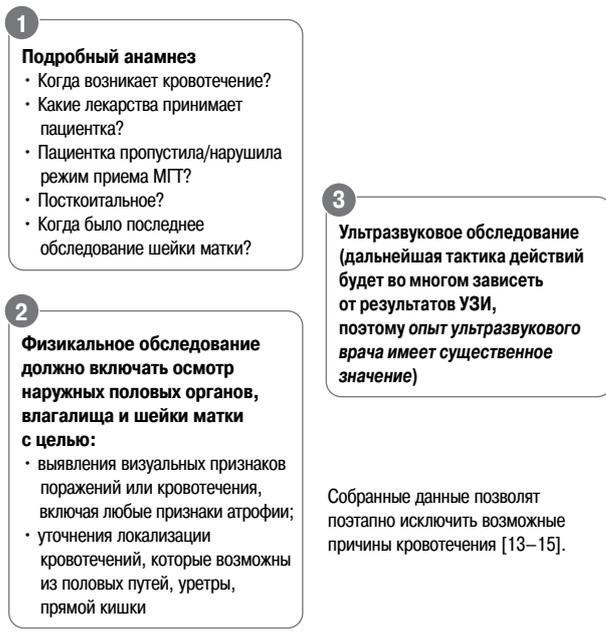
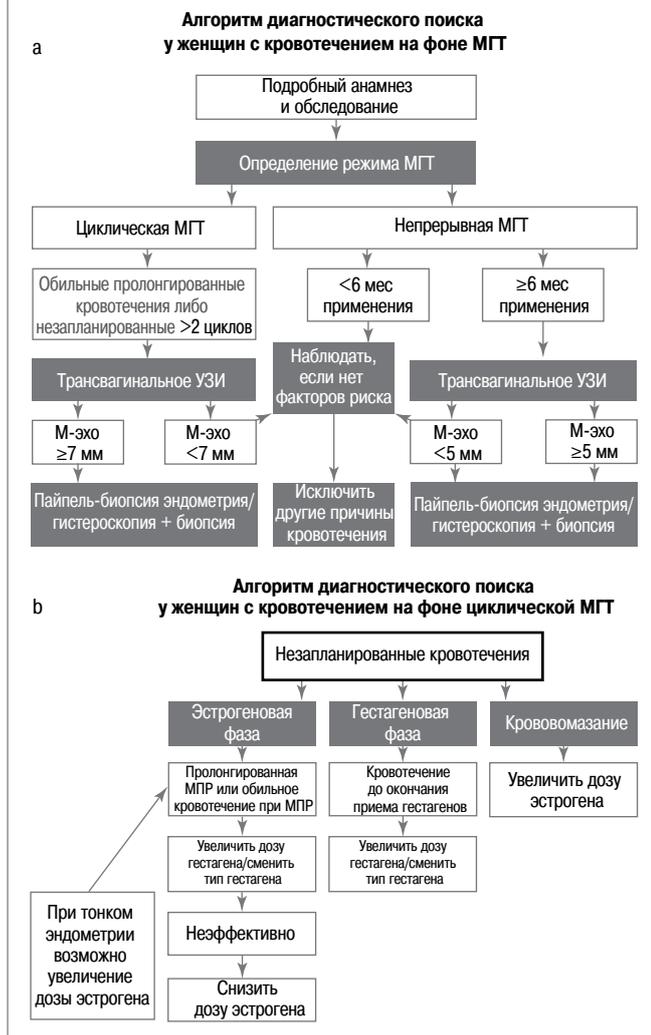


Рис. 2. Алгоритм диагностического поиска при кровотечении на разных режимах МГТ [4, 14, 16].

Fig. 2. Algorithm of diagnostic search for bleeding in different modes of MHT [4, 14, 16].



при назначении данных препаратов необходимо учитывать их влияние на свертывающую систему крови, риск возникновения гиперпластических изменений эндометрия и т.д.

Один из сложных вопросов гормональной терапии в перименопаузе – выбор алгоритма действия при незапланированном кровотечении на фоне МГТ. Следует отметить, что подобное кровотечение – зачастую не осложнение, а вполне ожидаемое событие, которое может проявиться на старте как циклической, так непрерывной МГТ. Специалистам также известен факт возникновения кровотечения в ответ на отмену препарата, да и при менструации отторжение функционального слоя эндометрия с сопутствующим кровотечением происходит при снижении в крови уровня циркулирующих половых стероидных гормонов. Поэтому нарушение в приеме гормонального препарата – одна из наиболее частых причин возникновения кровотечения МГТ, требующего детального разбора ситуации (рис. 1).

Кровотечение в постменопаузе у женщины, не принимающей МГТ, квалифицируется как кровотечение после 12 мес от последней самостоятельной менструации и требует обследования. Очень важное уточнение, позволившее в 2016 г. изменить парадигму ведения женщин с таким кровотечением, сформулировано R. Baber. и соавт. [9]: кровотечение в постменопаузе – это «рак эндометрия, пока не доказано

обратное», хотя лишь немногие (1–14%) из таких пациенток действительно будут иметь рак. На фоне гормональной терапии/МГТ происходят изменения в сосудах эндометрия: они становятся более хрупкими, в гладкомышечных клетках в составе стенки сосудов и перicyтах уменьшается количество актина, но при этом гормональная терапия не вызывает значимого увеличения калибра сосудов, и ее применение не сопровождается изменением экспрессии матриксных металлопротеиназ и увеличением продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Доказано, что МГТ уменьшает риск развития рака эндометрия, но в ряде случаев кровотечения все-таки возникают, и при обследовании обнаруживаются образования, чаще всего полипы, которые могут быть причиной кровотечения, однако абсолютного понимания причин кровотечения в настоящий момент нет. Среди возможных причин, вызывающих кровотечения на фоне МГТ, могут быть заболевания матки (аденомиоз, субмукозные миомы и т.д.), низкая приверженность терапии (пропуск приема таблеток), взаимодействие лекарств, различные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ожирение, соотношение эстрогенового и гестагенового компонентов в составе МГТ [4]. Н.М. Подзолкова представила участникам подробный алгоритм диагностического поиска при кровотечении на разных режимах МГТ (рис. 2).

Дав определение постменопаузальному маточному кровотечению как кровотечению, возникшему спустя более чем через 1 год стойкой аменореи, наступившей в результате утраты овариальной активности [10], Наталия Михайловна подчеркнула, что любое вагинальное кровотечение у женщины в постменопаузе, не принимающей МГТ, требует обследования с целью исключения рака эндометрия. У пациентки в постменопаузе, принимающей непрерывную комбинированную МГТ (НКМГТ), значимость прорывного кровотечения зависит от давности ее постменопаузального периода и длительности приема МГТ. При незапланированных кровотечениях на фоне МГТ, в частности НКМГТ, число женщин с кровотечением снижается после 6–12 мес использования, а после 9 мес ожидается, что только от 3 до 10% все еще будут иметь это осложнение. При трансдермальном пути введения эстрогенов НКМГТ число женщин, у которых после 12 мес использования все еще наблюдаются кровотечения или кровянистые выделения, колеблется от 10 до 20% [4, 11].

На фоне НКМГТ при длительности постменопаузального периода до 12 мес аменорея часто не достигается предположительно из-за наличия некоторого остаточного эндометрия, стимулированного эндогенными эстрогенами. В этой ситуации встречается непредсказуемое прорывное кровотечение, которое, как правило, не требует экстренного дообследования, если оно не является необычным (длительно непрекращающимся, обильным). В последнем случае необходимо исключение факторов риска эндометриальной интраэпителиальной неоплазии и рака эндометрия у каждой конкретной больной (ожирение, сахарный диабет, наследственный анамнез). Чтобы уменьшить вероятность подобной ситуации, рекомендуется в качестве стартовой терапии использовать МГТ в циклическом режиме, по крайней мере при ее назначении в пределах 12 мес после последней менструации.

Причинами постменопаузального кровотечения могут быть внутриматочная патология, патологические процессы шейки матки и влагалища, а также негинекологическая патология (заболевания мочевыделительной системы, ЖКТ) [12]. Повышенный риск рака эндометрия у пациентов с прорывными маточными кровотечениями, особенно у больных с перечисленными выше факторами риска, требует целенаправленного диагностического поиска [12], включающего

как клиническое, так и инструментальное обследование (трансвагинальное УЗИ, гистероскопия и т.д.), которое даст оценку состояния эндометрия и определит тактику ведения пациентки. Следует подчеркнуть, что риск развития рака эндометрия у постменопаузальных женщин с кровотечением из половых путей на фоне МГТ (кровотечения прорыва) значительно ниже в сравнении с женщинами, не получающими гормональную терапию [13].

Подводя итог, Н.М. Подзолкова отметила, что:

- жалобы на постменопаузальное маточное кровотечение должны рассматриваться крайне серьезно и ни в коем случае не должны быть проигнорированы;
- незапланированные кровотечения могут возникать на фоне приема комбинированной МГТ в циклическом и непрерывном режиме;
- женщины, имеющие незапланированные кровотечения на фоне приема комбинированной МГТ, должны быть тщательным образом обследованы;
- выбор правильного режима и дозировки препарата с самого начала и понимание механизма аномального кровотечения во время гормональной терапии являются одним из ключей к успешному назначению и повышению приемлемости МГТ [4].

Новая ступень развития альтернативной терапии менопаузальных расстройств

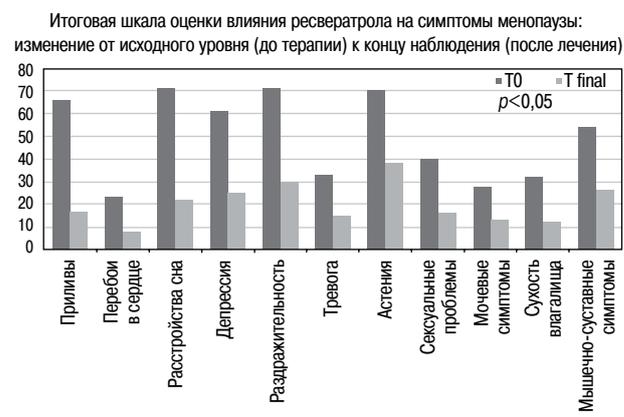
Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

МГТ является «золотым стандартом» лечения климактерических нарушений, согласно рекомендации ведущих мировых организаций по менопаузе. Однако не все женщины могут и не все женщины хотят принимать МГТ, но это обстоятельство не должно служить причиной отказа пациенткам в помощи. А альтернативу МГТ составляет группа нелекарственных средств, среди которых более всего известны фитоэстрогены. Фитоэстрогены – это разнородная группа природных нестероидных фенольных соединений растений, которые из-за молекулярной структуры и размера напоминают эстрогены человека, в частности эстрадиол (17 β -эстрадиол) [17]. Фитоэстрогены подразделяют на две основные группы: флавоноиды и нефлавоноиды. К флавоноидам относятся изофлавоны, куместаны и пренилфлавоноиды, а к нефлавоноидам – лигнаны и производные стилибена. Пищевые источники фитоэстрогенов: соя, цельные зерна пшеницы, семена, ягоды и косточки, плоды и корни некоторых растений. Одной из хорошо изученных молекул является представитель группы стилибенов – ресвератрол, широко используемый в медицине с целью профилактики и коррекции разных расстройств.

Как и другие фитоэстрогены, ресвератрол реализует свое действие через α - и β -эстрогеновые рецепторы (ЭР), широко представленные в самых разных органах и тканях. В отличие от изофлавоноидов сои, которые преимущественно связываются с ЭР- β , ресвератрол взаимодействует с обоими типами рецепторов, выступая при этом как антагонист рецепторов α и агонист ЭР- β , т.е. представляя собой истинный селективный модулятор ЭР. Помимо этого ресвератрол является мощным природным антиоксидантом, превосходящим по своей активности β -каротин в 5, витамин Е – в 50, витамин С – в 20, коэнзим Q10 – в 17 раз.

Рис. 3. Влияние сублингвального ресвератрола на менопаузальные симптомы [24].

Fig. 3. Effect of sublingual resveratrol on menopausal symptoms [24].



При выборе альтернативной терапии с учетом объективных (противопоказания к МГТ, наличие побочных эффектов) и субъективных факторов (предубеждение, плохая переносимость) для лечения и профилактики заболеваний, ассоциированных с менопаузой, следует обратить внимание на преимущества транс-ресвератрола, обладающего широким спектром влияния на ЭР- α и ЭР- β и высокой биодоступностью [9, 18]. Говоря о профиле безопасности ресвератрола, следует особо упомянуть его антагонистическое влияние на ЭР- α и связанное с этим протективное воздействие на ткани молочной железы у женщин группы высокого риска [19]. Ресвератрол не вызывает пролиферации ни тканей молочной железы, ни эндометрия, что позволяет принимать его без особого предписания врача, в качестве пищевой добавки. Эффективность ресвератрола в купировании менопаузальных симптомов подтверждена результатами клинических исследований. Так, по данным итальянских авторов, ресвератрол снижал число и интенсивность умеренных и тяжелых вазомоторных эпизодов по сравнению с плацебо у 78,6% женщин в периоде менопаузального перехода. Кроме того, отмечались положительное воздействие ресвератрола на болевые симптомы, улучшение общего самочувствия и качества жизни по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе [20–23].

Влияние ресвератрола на симптомы менопаузы продемонстрировано в работе R. Milia (2015 г.) [24] (рис. 3).

Документально подтверждено влияние ресвератрола на сохранение минеральной плотности костной ткани [25]. Антиоксидантные возможности молекулы, конечно, не способны остановить старение, но с ее помощью можно отсрочить и снизить тяжесть болезней старости, а также уменьшить выраженность сопутствующих старению изменений. Например, предотвращая индуцируемый ультрафиолетовым облучением окислительный стресс в кератиноцитах кожи, ресвератрол предупреждает повреждение и дистрофические изменения в эпидермисе. Потенциальное положительное влияние ресвератрола на продолжительность жизни может быть результатом суммирования его многообразных эффектов на митохондриальную функцию, клеточную пролиферацию и апоптоз, окислительный стресс, эндотелиальную функцию.

Ирина Всеволодовна подчеркнула, что ресвератрол, являясь синергистом витамина D, модулирует активность и повышает число рецепторов витамина D в остеобластах, увеличивая костеобразование. Сочетание витамина D и ресвератрола повышает внутриклеточную концентрацию ресвератрола, экспрессию ЭР- β , что усиливает биологическое

действие обоих компонентов [26, 27]. Подобная комбинация привлекательна с точки зрения появления дополнительных преимуществ, что позволяет использовать ее для создания новых средств, облегчающих симптомы менопаузы.

Сублингвальная таблетка Феминатабс®, содержащая три компонента: ресвератрол, витамин D и витамин E (все три являются нутритивными канцеропротекторами), – оптимальное сочетание эстрогеноподобного, антиоксидантного и антивозрастного эффектов. Действенная комбинация ресвератрола с витаминами D и E направлена на борьбу против возрастассоциированных заболеваний, служит для поддержания молодости и красоты, способствует уменьшению приливов и других проявлений дефицита эстрогенов.

Sublingual Nanotablet Technology® обеспечивает более высокое и быстрое всасывание биологически активных компонентов, что означает повышение биодоступности и скорости действия по сравнению с пероральным путем введения. При сублингвальном применении действующие вещества не подвергаются воздействию пищеварительных ферментов и первичному метаболизму в печени, их всасывание не зависит от состояния микрофлоры ЖКТ. Высокая биологическая доступность позволяет снизить дозировку биоактивных веществ при сублингвальном способе доставки. Форма не требует запивания водой или разжевывания таблеток, что повышает приверженность ее использованию.

Нанотехнологии в повышении биодоступности перспективных молекул

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

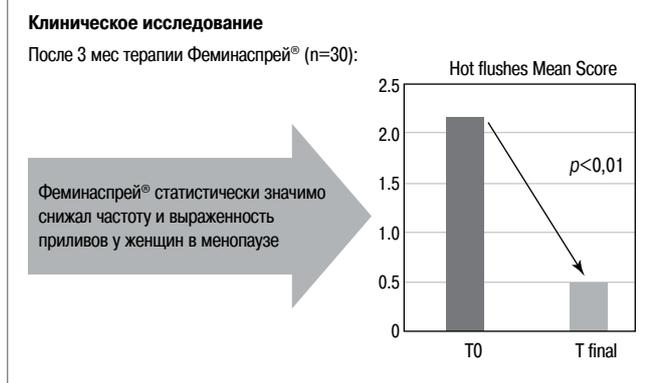
Ежегодное снижение открытий молекул в медицине диктует усиление изучения фармакокинетики с целью повышения эффективности и безопасности лекарственной терапии. Появление новых лекарственных форм, в частности при помощи нанотехнологий (нанофармацевтика), способно решить задачу по созданию нужной концентрации действующего вещества в нужном месте в нужное время. При разработке и производстве нанофармацевтического препарата обеспечиваются целенаправленный контроль и модификация лекарственной формы в наномасштабном диапазоне (от 1 до 100 нм) для появления новых уникальных свойств препарата, увеличения его эффективности или безопасности. Наночастицы (НЧ) дают возможность контролировать высвобождение активных веществ, что приводит к повышению терапевтической эффективности и уменьшению побочных эффектов. Включение в состав систем доставки НЧ нерастворимых или нестабильных в водной фазе соединений позволяет улучшить их растворимость, расширить фармакологические эффекты. Системы НЧ расширяют выбор путей введения лекарств: внутривенное, назальное, пероральное, парентеральное и местное применение (Spuch и соавт., 2012; Карита и соавт., 2018; Не и соавт., 2019; Ислам и соавт., 2020). Для создания лекарственных наночастиц используются различные виды НЧ биосовместимых полимеров, липидов. Наноматериалы делятся на две группы: неорганические (металлы) и органические – липидные НЧ (липосомы и твердые липидные НЧ), наноэмульсии и полимерные НЧ (дендримеры, наногели и мицеллы). В настоящее время самым качественным наноносителем, способным решить проблемы

низкой биодоступности и несовершенства обычных лекарственных форм, по мнению научного сообщества, является наноэмульсия, «красота» которой заключается в том, что она включает биосовместимость, неиммуногенность, биоразлагаемость, инкапсуляцию лекарственного средства, контролируемое высвобождение, нанометрический размер, большую площадь поверхности и термодинамическую стабильность.

Возможности нанофармацевтики Е.Н. Карева продемонстрировала на примере инновационного фитоэстрогена – ресвератрола. Ресвератрол – стильбен (полифенол), который имеет 2 стереоизомера: цис-ресвератрол и транс-ресвератрол. В отсутствие эндогенного эстрадиола оба изомера являются агонистами ЭР, в то время как в его присутствии лишь транс-изомеры проявляют свойства антагониста. Через стимуляцию ЭР происходят улучшение функции эндотелия, активация пролиферации и дифференцировки остеобластов, подавление апоптоза хондроцитов и т.д. [18, 28]. Клеточными мишенями ресвератрола кроме рецепторов эстрадиола являются сиртуины, белки, отвечающие за ферменты с деацетилазной и трансферазной активностью. Во время менопаузы женщина находится в состоянии воспаления по уровню цитокинов, избыточное количество которых без повода ускоряет процесс старения, а сиртуины предотвращают включение тех генов, продукты которых в данный момент клетке не нужны или даже вредны, и участвуют в репарации повреждений ДНК. Постепенное ослабление способности сиртуинов выполнять свои главные функции лежит в основе механизма старения. Стимулируя Sirt3 и Sirt1, ресвератрол оказывает опосредованное действие на белки семейства FOXO (forkhead box O) – транскрипционные факторы генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и реакцию на внешние стрессы [29]. Он демонстрирует антивозрастные эффекты и позволяет бороться с симптомами менопаузы.

Основной целью менопаузальной терапии является сохранение здоровья, в том числе костно-минерального обмена. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое двухпериодное перекрестное вмешательство, проведенное в течение 24 мес для оценки влияния ресвератрола на костную ткань, кардиометаболические маркеры и качество жизни у женщин в постменопаузе, позволило сделать вывод, что регулярный прием 75 мг ресвератрола 2 раза в день может замедлить потерю костной массы в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра у женщин в постменопаузе без явного остеопороза. При этом защитное действие ресвератрола на кость было больше у участников, которые принимали витамин D в сочетании с кальцием [25]. Данные многочисленных исследований показали хорошую переносимость ресвератрола: обратимые и невыраженные ЖКТ-проявления (диарея, дискомфорт) при применении высоких доз (2,5 или 5 г/сут) [30], отсутствие генотоксичности (даже при высоких дозировках до 200 мг/кг массы тела) [31, 32], эмбриотоксических и тератогенных эффектов в дозе ≤450 мг/сут [33].

Отмечена дозозависимость эффектов ресвератрола: наномолярные дозировки оказывают антиоксидантное действие, микромолярные влияют на апоптоз. Для преодоления фармакокинетических недостатков ресвератрола (таких как его невысокая биодоступность, способность пищи снижать абсорбцию и влияние микробиоты на метаболизм при пероральном способе применения) можно использовать альтернативные пути введения (например, сублингвальный) и специальные технологии доставки активных компонентов.

Рис. 4. Ресвератрол спрей [24].**Fig. 4. Resveratrol spray [24].**

Большинство фитоэстрогенов в Российской Федерации представлены различными формами – таблетками, капсулами, каплями. Ресвератрол в **спрей форме** – это **первый и единственный продукт** в РФ среди всех **фитоэстрогенов** для негормональной поддержки женского здоровья и воздействия на приливы и другие проявления дефицита эстрогенов (рис. 4). Такая **форма спрея** может использоваться у женщин **во время приливов** как «**скорая помощь**» и по мере потребности. Сублингвальная форма Феминаспрей® – практичная фармацевтическая форма, позволяющая абсорбировать активные ингредиенты сублингвальным путем [34]. Nanoemulsion Delivery System® представляет запатентованную технологическую систему, создающую идеальную наноэмульсию, представляющую собой гетерогенные многофазные системы, в которых по меньшей мере одна фаза диспергирована в виде НЧ (нанокпель) во внешней непрерывной водной фазе. Размер капелек находится в диапазоне 100–200 нм. Уникальный пул вспомогательных веществ позволяет получить систему, в которой возможна доставка гидрофобных веществ в водных растворах, с желаемым эффектом улучшения всасывания [34].

В заключение Елена Николаевна отметила, что ресвератрол реализует свои эффекты через рецепторы эстрогенов и белки-сиртуины. Инновационная сублингвальная форма ресвератрола обеспечивает надежный контроль его биодоступности, что необходимо для проявления его положительных эффектов у женщин в пери- и постменопаузе.

Таким образом, на основании прочитанных докладов можно сделать вывод: ресвератрол – инновационный фитоэстроген, положительно влияющий на вазомоторные эпизоды и другие проявления дефицита эстрогенов и способный поддерживать качество жизни женщин в пери- и постменопаузе.

Инновация заключается в сублингвальном способе доставки активных компонентов и использовании запатентованных систем Sublingual Nanotablet Technology® и Nanoemulsion Delivery System®, позволяющих избежать частичного разрушения биологически активных веществ за счет эффекта первичного прохождения через печень и таким образом обеспечивающих более высокое и быстрое всасывание биологически активных компонентов. Ресвератрол способен связываться с двумя типами ЭР α и β , не оказывая при этом пролиферативного воздействия на ткань молочной железы и эндометрия. Феминатабс® и Феминаспрей® – первый и единственный продукт в РФ в сублингвальной форме для негормональной поддержки женского здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Source: IQVIA, Ex-manufacturer prices in USD (ER=69), Standard units; Internal data: ADS SOP published.
2. Плавинский С.Л., Барина А.Н., Озолина Л.А. Нежелательные последствия использования гормональных средств. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(6):92-9 [Plavinskii SL, Barinova AN, Ozolina LA. Nezhelatel'nye posledstviia ispol'zovaniia gormonal'nykh sredstv. Analiz farmakoepidemiologicheskikh issledovaniy i baz spontannykh otchetov. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(6):92-9 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-6-92-99
3. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП. Под ред. В.Н. Серова, С.В. Юрениной. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:210-21 [Algoritmy primeneniia menopauzal'noi gormonal'noi terapii u zhenshchin v period peri- i postmenopauzy. Sovmestnaia pozitsiia ekspertov ROAG, RAM, AGE, RAOP. Pod red. VN Serova, SV Iurenoi. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;3:210-21 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.3.210-221
5. Cho MK. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16:1061-70.
6. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371:303-14.
7. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Repr*. 2009;15:489-98.
8. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии. *Orgzdrav*. 2020;4 [Otsenka demograficheskogo, sotsial'nogo i ekonomicheskogo efekta pri prieme menopauzal'noi gormonal'noi terapii. *Orgzdrav*. 2020;4 (in Russian)].
9. Baber RJ, Panay N, Fenton A и рабочая группа IMS. Рекомендации IMS 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии. *Climacteric*. 2016;19:109-50 [Baber RJ, Panay N, Fenton A the IMS. Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19:109-50 (in Russian)]. DOI:10.3109/13697137.2015.1129166
10. Munro MG; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J*. 2014;18(1):55-70.
11. Lou YY, Kannappar J, Sathiyathasan S. Unscheduled bleeding on HRT – do we always need to investigate for endometrial pathology? *Int J Reprod, Contracept, Obstet Gynecol*. 2017;6(10):4174-8. DOI:10.18203/2320-1770.ijrcog20174391
12. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women. *Climacteric*. 2020;23(4):343-9.
13. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-22.
14. Dave FG, Laiyemo R, Adedipe T. Unscheduled bleeding with hormone replacement therapy. *Obstetrician Gynaecologist*. 2019;21(2):95-101.

15. Sathiyathan S, Kannappar J, Lou YY. Unscheduled bleeding on HRT – do we always need to investigate for endometrial pathology? *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(10):4174-8.
16. De Medeiros SF, Yamamoto MM, Barbosa JS. Abnormal bleeding during menopause hormone therapy: insights for clinical management. *Clin Med Insights Womens Health.* 2013;6:13-24.
17. Филиппова О.В. Фитоэстрогены: перспективы применения. *Эффективная фармакотерапия.* 2020;16(22):30-6 [Filippova O.V. Fitoestrogeny: perspektivy primeneniia. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2020;16(22):30-6 (in Russian)].
18. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM, Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 2000;141(10):3657-67.
19. Zhu W, Qin W, Zhang K, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer.* 2012;64(3):393-400. DOI:10.1080/01635581.2012.654926
20. Leo L, Surico D, Deambrogio F, et al. Preliminary data on the effectiveness of resveratrol in a new formulation in treatment of hot flushes. *Minerva Ginecol.* 2015;67(5):475-83.
21. Davinelli S, Scapagnini G, Marzatico F, et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas.* 2017;96:77-83. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.11.016
22. Wong RHX, Evans HM, Howe PRC. Resveratrol supplementation reduces pain experience by postmenopausal women. *Menopause.* 2017;24(8):916-22.
23. Thaug Zaw JJ, Howe PRC, Wong RHX. Long-term resveratrol supplementation improves pain perception, menopausal symptoms, and overall well-being in postmenopausal women: findings from a 24-month randomized, controlled, crossover trial. *Menopause.* 2020;28(1):40-9.
24. Milia R. Improvement of climacteric symptoms with a novel sublingual product containing transresveratrol. *Progr Nutr.* 2015;17(1):68-72.
25. Uberti F, Morsanuto V, Aprile S, et al. Biological effects of combined resveratrol and vitamin D3 on ovarian tissue. *J Ovar Res.* 2017;10:61.
26. Liel Y, Kraus S, Levy J, Shany S. Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells. *Endocrinology.* 1992;130 (5):2597-601.
27. Bhat KP, Kosmeder JW, Pezzuto JM. Biological effects of resveratrol. *Antioxid Redox Signal.* 2001;3(6):1041-64.
28. Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR, et al. Antiaging Properties of a Grape-Derived Antioxidant Are Regulated by Mitochondrial Balance of Fusion and Fission Leading to Mitophagy Triggered by a Signaling Network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:345105.
29. Wong RHX, Thaug Zaw JJ, Xian CJ, Howe PRC. Regular supplementation with resveratrol improves bone mineral density in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. *J Bone Min Res* 2020;35(11):2121-213. DOI:10.1002/jbmr.4115
30. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337-42.
31. Elliott PJ, Walpole S, Morelli L, et al. Resveratrol/SIRT501. Sirtuin SIRT1 activator, Treatment of type 2 diabetes. *Drugs Fut.* 2009;34:291-5.
32. Wang Z, Zou J, Huang Y et al. Effect of resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Chin Med J (Engl).* 2002;115 (3):378-80.
33. Williams LD, Burdock GA, Edwards JA, et al. Safety studies conducted on high-purity trans-resveratrol in experimental animals. *Food Chem Toxicol.* 2009;49:2170-221.
34. Fratter A, Semenzato A. New association of surfactants for the production of food and cosmetic nanoemulsions: preliminary development and characterization. *Int J Cosmetic Sci.* 2011;33(5):443-9.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2021



OMNIDOCTOR.RU