

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

CONSILIUM
MEDICUM

№2 | TOM. 24 | 2022
VOL.

Гинекология

журнал для практикующих врачей

Gynecology

The journal for the professionals
in gynecology and women's health

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией

OmniDoctor

«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: 19 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29572.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: gynecology.orscience.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. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocotr.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocotr.ru

Екатерина Марьяновская

+7 (495) 098-03-59 (доб. 338)

e.marianovskaya@omnidocotr.ru

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@omnidocotr.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературные

редакторы-корректоры:

Полина Правдикова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Буки Веди»

117393, Москва,

ул. Профсоюзная, 56



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. Belokrinitskaya, 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 №ФЦ77-63961. Publication frequency: 6 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA
The Journal content is free. Subscribe form is on the website. Circulation: 19 000 copies. Catalogue "Pressa Rossii" 29572.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article: gynecology.orscience.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. 2022.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

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

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Ecaterina Marianovskaya
+7 (495) 098-03-59 (ext. 338)
e.marianovskaya@omnidocor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

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

Science Editor:
Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:
Polina Pravdikova

Design and layout: Sergey Sirotn

Printing House:
Buki Vedi
56 Profsoyuznaya st.,
Moscow, Russia



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Предсказуемая польза фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов после аборта у женщин

Л.И. Мальцева, Ю.В. Гарифуллова 72

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований яичников у пациенток репродуктивного периода: проспективное исследование

Н.М. Подзолкова, В.Б. Осадчев, К.В. Бабков, Н.Е. Сафонова 80

Распространенность хронического эндометрита у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей в проекции рубца на матке после кесарева сечения

М.А. Курцер, Н.М. Егикян, Н.А. Савельева, О.В. Синицына, Л.А. Шестакова 88

Прогнозирование рецидива миомы матки после проведения селективной эмболизации маточных артерий

М.А. Тимченко, Т.А. Кузнецова, Т.И. Морозова, М.Г. Николаева 95

Эффективность применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением

Н.И. Тапильская, И.Н. Сажина, М.Д. Андреева, О.В. Сорокина 101

Акушерско-гинекологический анамнез и артериальная ригидность у женщин различных возрастных групп

О.С. Иванова, Е.Ю. Майчук, С.В. Юренева, И.В. Воеводина 108

Профилактическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции

С.П. Синчихин, Л.В. Степанян, Е.В. Проскуркина, О. Насри, Е.С. Синчихина 114

Predictors of Mental health in Pregnant Women: Application of the theory of planned behavior

Zeinab Jalambadan, Zakieh Sadat Hosseini 120

Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин

А.И. Малышкина, Е.В. Григушкина, И.Е. Таланова 126

Оценка результатов комбинированного лечения пациентов с диссеминированным раком яичников

М.В. Юрова, Г.Н. Хабас, С.В. Павлович 132

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Бактериальный вагиноз и инфекция нижних мочевыводящих путей у женщин

К.П. Тевлин, Б.В. Ханалиев, Е.В. Тевлина 140

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь?

М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, С.Я. Исмаилзаде, Т.В. Безуглова, Е.В. Лагутина 144

Тактика персонализированного ведения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки различной степени тяжести

Т.Ю. Пестрикова, А.Ф. Исмаилова, Е.А. Юрасова, О.С. Тульвинская 150

Аномальные маточные кровотечения. Гемостатическая терапия: взгляд гематолога

М.А. Виноградова 157

CONTENTS

REVIEW

Predictable benefits of folate-containing combined oral contraceptives after abortion in women

Larisa I. Maltseva, Julia V. Garifullova 72

ORIGINAL ARTICLES

The differential diagnosis algorithm of ovarian tumors in reproductive patients: a prospective study

Natalia M. Podzolkova, Vasilii B. Osadchev, Kirill V. Babkov, Natalia E. Safonova 80

The prevalence of chronic endometritis in patients with secondary infertility associated with a caesarean scar niche

Mark A. Kurtser, Natalia M. Egikyan, Natalia A. Savelyeva, Olga V. Sinitsyna, Liudmila A. Shestakova 88

Predicting recurrence of uterine myoma after carrying out a selective uterine arteries embolization

Marina A. Timchenko, Tatiana A. Kuznetsova, Tatyana I. Morozova, Mariya G. Nikolaeva 95

Clinical effect of the combination of myoinositol and D-chiroinositol in the ratio 5:1 with manganese and folic acid on female reproductive function in patients with anovulatory infertility in patients with abnormal menstrual cycles and obesity

Natalya I. Tapilskaya, Irina N. Sazhina, Margarita D. Andreeva, Olga V. Sorokina 101

Obstetric and gynecological history and arterial stiffness in women of different age groups

Olga S. Ivanova, Elena Yu. Maychuk, Svetlana V. Yureneva, Irina V. Voevodina 108

Prophylactic efficacy of recombinant interferon alfa-2b in pregnant women during their stay in the family with SARS-CoV-2 infection: prospective study

Sergey P. Sinchikhin, Lusine V. Stepanyan, Elena V. Proskurina, Onsi Nasri, Ekaterina S. Sinchikhina 114

Predictors of Mental health in Pregnant Women: Application of the theory of planned behavior

Zeinab Jalambadan, Zakieh Sadat Hosseini 120

Risk factors for the threat of termination of pregnancy in women with recurrent miscarriage: a survey-based study

Anna I. Malyskhina, Elena V. Grigushkina, Iya E. Talanova 126

Evaluation of results of combined treatment in patients with disseminated ovarian cancer

Mariia V. Iurova, Grigory N. Khabas, Stanislav V. Pavlovich 132

CASE REPORT

Bacterial vaginosis as a risk factor for lower urinary tract infection in women

Konstantin P. Tevlin, Benjamin V. Khanaliev, Ekaterina V. Tevlina 140

BEST PRACTICE

Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship?

Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Sevinc Ya. Ismayilzade, Tatiana V. Bezuglova, Elena V. Lagutina 144

Personalized tactics in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying severity

Tatyana Yu. Pestrikova, Ainur F. Ismaylova, Elena A. Yurasova, Oksana S. Tulvinskaya 150

Abnormal uterine bleeding. Hemostatic therapy: hematologist point of view

Maria A. Vinogradova 157

Предсказуемая польза фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов после аборта у женщин

Л.И. Мальцева¹, Ю.В. Гарифуллова^{✉2}

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

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

Аннотация

Несмотря на все профилактические и образовательные кампании, частота незапланированных беременностей составляет 40% из более чем 200 млн беременностей, возникающих в мире. При этом примерно половина из них заканчивается абортom. Женщины в возрастной группе 20–30 лет, на которых приходится пик абортom, еще не выполнили свои репродуктивные планы. Отсутствие грамотной постабортной реабилитации женщины, включающей в том числе консультирование по вопросам контрацепции, приводит к тому, что каждая третья выбирает менее эффективный метод, а каждая четвертая и вовсе не использует методы контрацепции. Согласно Руководству Всемирной организации здравоохранения по безопасному аборту, всем женщинам после спонтанного или индуцированного аборта следует использовать гормональную контрацепцию. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с дозой этинилэстрадиола 30 мкг в комбинации с дроспиреноном, обладающим выраженной антигонадотропной активностью, способны эффективно подавлять возбудимость гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси после аборта. КОК могут использоваться для профилактики дефектов нервной трубки плода в случае наступления беременности после отмены КОК. Применение фолатсодержащих КОК – разумное средство доставки фолатных добавок у женщин репродуктивного возраста, которое может гарантировать будущую здоровую беременность и сохранить здоровье в целом.

Ключевые слова: аборт, контрацепция, дроспиренон, фолаты, здоровье женщины

Для цитирования: Мальцева Л.И., Гарифуллова Ю.В. Предсказуемая польза фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов после аборта у женщин. Гинекология. 2022;24(2):72–79. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201436

REVIEW

Predictable benefits of folate-containing combined oral contraceptives after abortion in women: review

Larisa I. Maltseva¹, Julia V. Garifullova^{✉2}

¹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

Despite all prevention and education campaigns, the rate of unintended pregnancies is 40% of the more than 200 million pregnancies occurring worldwide. About half of them end in abortion. Women in the 20–30 age group, where abortions peak, have not yet fulfilled their reproductive plans. The lack of competent post-abortion rehabilitation for women, including contraception counselling, results in one in three choosing a less effective method, and one in four not using any contraceptive methods at all. According to the The World Health Organization Guidelines for Safe Abortion, all women should use hormonal contraception after spontaneous or induced abortion. Combined oral contraceptives (OCs) with 30 mcg ethinyl estradiol in combination with drospirenone, which has strong antigonadotropic activity, can effectively suppress hypothalamic-pituitary-ovarian axis excitability after abortion. OCs can be used to prevent neural tube defects in the case of pregnancy after withdrawal of OCs. The use of folate-containing OCs is a sensible means of folate supplementation in women of reproductive age that may guarantee a future healthy pregnancy and overall health.

Keywords: abortion, contraception, drospirenone, folate, women's health

For citation: Maltseva LI, Garifullova JV. Predictable benefits of folate-containing combined oral contraceptives after abortion in women: review. Gynecology. 2022;24(2):72–79. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201436

Проблема аборта как формы планирования семьи. Планирование беременности всегда являлось и является одной из первостепенных задач современной женщины. К сожалению, несмотря на все профилактические и образовательные кампании, частота незапланированных беременностей составляет 40% из более чем 200 млн беременностей, возникающих в мире. При этом примерно по-

ловина из них заканчивается абортom [1, 2]. Остро стоит проблема с абортom и в Российской Федерации: на фоне снижения общего количества увеличилась частота абортom при первой беременности и сохраняется высокая частота абортom в возрастной группе 30–39 лет [3, 4]. При этом пик абортom приходится на возрастную группу женщин с наибольшей фертильностью – от 20 до 30 лет. Безусловным

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гарифуллова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: gamil.garifullov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4336-7828

Мальцева Лариса Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии КГМУ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: laramalc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0999-4374

[✉]Julia V. Garifullova – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: gamil.garifullov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4336-7828

Larisa I. Maltseva – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: laramalc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0999-4374

достижением медицины всего мира является признание и внедрение медикаментозного аборта как наиболее щадящего метода прерывания беременности, в том числе и в Российской Федерации [3, 5]. Однако его безопасность также является условной, что диктует стратегию совершенствования профилактических мер в сфере репродуктивного здоровья. Отсутствие грамотной постабортной реабилитации женщины, включающей в том числе консультирование по вопросам контрацепции, приводит к тому, что каждая третья выбирает менее эффективный метод, а каждая четвертая и вовсе не использует методы контрацепции. При этом 6% женщин могут забеременеть уже в следующем менструальном цикле [3, 6], так как у части женщин овуляция может произойти уже в 1-м цикле после аборта, в среднем от 21 дня до 29 дней (в промежутке от 8 до 103 дней), то есть беременность может наступить до первой менструации.

Вместе с тем до 44% пациенток в течение нескольких месяцев после прерывания беременности имеют нарушение менструального цикла. Длительное сохранение хорионического гонадотропина человека в крови (до 37-го дня после аборта), изменение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы приводят к сохранению ановуляции у 24% пациенток после первого аборта и к крайне высокой частоте недостаточности лютеиновой фазы – 76% наблюдений. Таким образом, менструальная функция восстанавливается только к 5-му менструальному циклу [7], но у части женщин этого не происходит, что приводит к аномальным маточным кровотечениям, гиперплазии эндометрия, олигоменорее. Учитывая, что в основе нарушений менструального цикла лежит гормональный дисбаланс, проявляющийся выбросом фолликулостимулирующего гормона, адренокортикотропного гормона и кортизола, назначение контрацептивов в постабортный период с целью подавления активности пептидных гормонов является залогом успешной реабилитации женщин.

Гормональная контрацепция в снижении риска осложнений аборта. Согласно Руководству ВОЗ по безопасному аборту, всем женщинам после спонтанного или индуцированного аборта следует использовать гормональную контрацепцию [8]. В разделе 2.3 этого документа «Уход и наблюдение за пациенткой после проведения аборта» отмечено: «Всем женщинам, прежде чем они покинут медицинское учреждение, должна быть предоставлена информация о методах контрацепции после аборта и предложен контрацептивный метод. Контрацепция должна быть начата немедленно, в день хирургического аборта или в день приема первой таблетки препарата для медикаментозного аборта с учетом категории приемлемости препарата».

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) относятся к первой категории приемлемости для любого аборта в любом триместре и могут быть использованы немедленно даже после септического аборта. Использование комбинированных оральных контрацептивов способствует адекватной реабилитации функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, снижению ее возбудимости и восстановлению репродуктивной функции.

После проведения хирургического аборта доза этинилэстрадиола (ЭЭ) должна **быть не менее 30 мкг** для достижения наилучшего терапевтического эффекта. КОК с дозой ЭЭ 30 мкг способны эффективнее подавлять активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Таким образом, КОК необходимо рекомендовать всем женщинам после спонтанного или медицинского аборта. Показано, что КОК сразу после приема мифепристона при медикаментозном аборте (или через 2–4 дня) не снижают эффективность аборта и

не увеличивают его продолжительность [9, 10]. Назначение КОК приводит к целому спектру положительных результатов: снижению интенсивности и длительности кровянистых выделений, более быстрому восстановлению толщины эндометрия после хирургического аборта и нормализации менструального цикла. Доказана высокая профилактическая эффективность постабортного приема КОК у женщин с такими осложнениями, как тазовые инфекции (на 82%), внутриматочные синехии (на 80%) и незавершенный аборт (на 75%), по сравнению с пациентками, не принимающими КОК. Рекомендуют принимать КОК при неполном аборте, возможно, из-за их способности вызывать небольшие сокращения матки и размягчать шейку матки, что приводит к полному ее опорожнению [11].

При назначении препарата необходимо учитывать разницу в степени угнетения гипоталамо-гипофизарной системы: так, дроспиренон характеризуется более выраженным тормозящим эффектом на синтез гонадотропинов, чем, например, диеногест [12, 13]. Время применения КОК должно совпадать с потребностями в контрацепции, в идеале – до следующей желанной беременности. В связи с этим большее значение имеют эффективность и безопасность контрацепции. КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона, демонстрирует высокую комплаентность женщин к применяемой контрацепции за счет высокой надежности, переносимости и за счет комфорта применения: отмечена регулярная менструально-подобная реакция; частота межменструальных кровянистых выделений составила всего 5,4%, частота аменореи – 7,5% после 6 мес приема препарата [14, 15]. У женщин с выкидышем при таком заболевании, как синдром поликистозных яичников, постабортная контрацепция препаратом, содержащим дроспиренон, может иметь некоторое преимущество: снижение уровня антимюллерова гормона (АМГ), исходно более высокого, чем у здоровых женщин, и нормализация объема яичника наряду с коррекцией метаболических нарушений создают условия для успешного наступления будущей беременности.

Учитывая, что чаще прерывают беременность женщины, еще не реализовавшие свою репродуктивную функцию, крайне важен вопрос «беспроblemности» наступления запланированной беременности. Данные, представленные S. Landersoe и соавт. (2020) в проспективном исследовании с участием 68 пациенток, принимавших КОК в среднем около 8 лет, показывают, что значения АМГ и количество антральных фолликулов приходят в норму уже через 2 мес после отмены КОК [16]. С другой стороны, прием КОК пациентками старшей возрастной группы (старше 35 лет) в случае репродуктивных нарушений всегда сопряжен с проблемой оценки овариального резерва. Крупное исследование, включившее 235 женщин в возрасте 19–40 лет, которые использовали КОК, и 983 женщины группы контроля, показало, что определение гормонального профиля с оценкой гонадотропинов, АМГ, эстрогенов, андрогенов в период применения КОК не позволяет получить истинную информацию о состоянии овариального резерва. Единственным вариантом остается отмена КОК и определение маркеров овариального резерва уже через 2–3 мес [17].

Столь быстрая обратимость тормозящего влияния КОК на гипоталамо-гипофизарную систему позволяет рекомендовать данный метод контрацепции и в позднем репродуктивном возрасте. Большое значение имеет изучение вопроса влияния КОК на психическое здоровье женщин, в частности на частоту депрессивных расстройств, нередких в популяции молодых женщин, в том числе на фоне пандемии коронавирусной инфекции. Результаты исследования, ох-

важившего 4765 девочек-подростков, продемонстрировали, что прием КОК не сопряжен с повышенным риском депрессивных расстройств [18]. Показано также, что женщины, страдающие тяжелой депрессией и принимающие КОК, имеют меньшее количество депрессивных эпизодов по сравнению с теми, кто не принимает КОК [19]. У пациенток с дисфорическими нарушениями в рамках предменструального синдрома сочетание низких доз эстрогена, дроспирона и фолатов в режиме приема 24+4 продемонстрировало хороший терапевтический эффект [20].

Комбинированная гормональная контрацепция с фолатами и здоровье женщины. Безусловным прорывом в гормональной контрацепции явилось включение фолатов в состав КОК. Дефицит фолатов на сегодняшний день имеет около 90% популяции, что связано не только с ограниченным поступлением их с пищей, но и с нарушением обмена вследствие изменения активности ферментов фолатного цикла [21].

Оптимальный уровень фолатов обеспечивает адекватную преградивидную подготовку женщин, что способствует снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности, а также укреплению иммунитета, снижению риска развития онкологических заболеваний, профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, оказывает позитивное влияние на психоэмоциональное состояние человека. Влияние фолатов на синтез нейромедиаторов позволяет рассматривать восполнение запасов фолатов как один из основных патогенетических механизмов регуляции психоэмоционального состояния женщины, что может существенно повысить ее стрессоустойчивость [22–27].

Очень важно, что практически половина всех профилактических обращений женщин репродуктивного возраста приходится на семейных врачей и врачей-терапевтов [28]. Это подтверждает необходимость актуализации знаний о непротивопоказательных эффектах фолатсодержащих контрацептивов, оказываемых на здоровье женщин репродуктивного возраста, среди врачей широкого круга специальностей, в том числе с точки зрения долгосрочной охраны здоровья от социально значимых заболеваний. В 2003 г. эксперты Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) пришли к выводу, что КОК могут служить разумным средством доставки фолатных добавок у женщин репродуктивного возраста для профилактики дефектов нервной трубки плода в случае наступления беременности после отмены КОК [29]. Однако фолаты в составе КОК способны поддержать здоровье самой женщины [30]. По некоторым данным, низкое потребление фолиевой кислоты связано с более высоким индексом массы тела и накоплением абдоминального жира [31], гиперинсулинемией [32], повышением уровня гомоцистеина [33], что неминуемо приведет к сердечно-сосудистой патологии [34].

К одним из наиболее значимых лечебно-профилактических эффектов КОК относится профилактика онкологических заболеваний. Продемонстрирован благоприятный профиль профилактической эффективности КОК в отношении рака яичников, эндометрия и толстого кишечника [35]. Метаболизм фолиевой кислоты, в результате которого образуются строительные блоки нуклеиновой кислоты, важен для синтеза и восстановления ДНК. Дестабилизация ДНК может привести к хромосомным aberrациям и потенциально злокачественной трансформации.

В то же время многочисленные исследования показали возможное увеличение риска рака шейки матки (РШМ) у женщин, применяющих КОК, при условии положительного

результата на ВПЧ. Так, анализ 10 исследований, включивших 1561 женщину с инвазивным РШМ, 292 – с раком *in situ* и 1916 контрольных случаев, подтвердил высокую частоту диагностики ВПЧ у женщин с РШМ: 1465 (94%) положительных на ВПЧ пациенток при инвазивной форме РШМ, 211 (72%) – с раком *in situ* и только 255 (13%) из группы контроля. Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что прием КОК в течение 5 лет и более приводит к 4-кратному повышению риска РШМ среди женщин с положительным результатом на ДНК ВПЧ. В другом исследовании показано повышение риска на 10% при использовании КОК менее 5 лет, на 60% – в течение 5–9 лет и отмечено удвоение риска при использовании в течение 10 лет и более [36]. Это, безусловно, определяет необходимость тестирования пользователей КОК на ДНК ВПЧ [37] и динамичного наблюдения за состоянием шейки матки.

Позже анализ 24 исследований, включивший 16 573 пациентки с РШМ и 35 509 женщин без РШМ, подтвердил увеличение относительного риска РШМ при применении КОК в течение 5 лет и более и, что очень важно, продемонстрировал отсутствие существенных различий среди женщин с разными характеристиками (возраст, курение, количество половых партнеров, паритет и т.д.), подтверждающая самостоятельность и независимость приема КОК как фактора риска РШМ [38]. Из этого следует, что женщины, которые используют гормональные контрацептивы, должны быть включены в программу обязательного скрининга патологии шейки матки в виде ко-тестирования: определения ВПЧ и цитологического исследования.

Учитывая, что дефицит фолатов сказывается в первую очередь на быстро пролиферирующих клетках, таких как клетки крови и эпителиальные клетки, ухудшение регенерации может привести к развитию злокачественных образований. Исследование С. Piyathilake и соавт. в 2009 г. продемонстрировало, что у женщины возраста перименопаузы с уровнем фолатов выше 19,8 нг/мл при условии достаточного содержания в крови витамина В₁₂ на 70% ниже риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2-й степени по сравнению с пациентками, у которых уровень фолатов ≤19,8 нг/мл [39].

Экспериментальные данные показали важную роль метилирования генов опухолевого роста в прогрессировании высокоонкогенных типов ВПЧ [40]. Клинические исследования подтверждают роль фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в регуляции метилирования генов опухолевого роста, что связано со снижением частоты тяжелых форм цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки [41] и **риска РШМ в целом.**

Новейшие данные демонстрируют защитный эффект фолатов в отношении риска рака молочной железы. Анализ 27 исследований, включивший 1 млн 274 тыс. женщин показал, что увеличение потребления фолиевой кислоты снижает риск рака молочной железы, и это касается в первую очередь рака с отрицательными результатами на рецепторы эстрогена и прогестерона по данным иммуногистохимического исследования [42].

Многочисленные исследования позволили в январе 2015 г. рабочей группе Международной федерации акушеров и гинекологов (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) опубликовать информационное письмо, которое расширило значение приема фолатов в преградивидный период и в течение беременности [43].

Значимость достаточной обеспеченности фолатами продемонстрирована в крупном популяционном исследовании в Швеции с участием 1389 женщин. Было показано, что у пациенток с низким уровнем фолатов статистически значи-

мо повышен риск ранних выкидышей и аномалий кариоти-па зародышей по сравнению с пациентками с нормальным уровнем фолатов [44].

Дефицит фолатов сопряжен с аномалиями развития не только головного мозга, но и сердечно-сосудистой системы, мочевыделительного тракта, аномалий развития конечностей, омфалоцеле и др. [45, 46]. Таким образом, включение фолатов в состав КОК позволяет реализовать профилактику ранних выкидышей и пороков развития зародышей уже на этапе прегравидарной подготовки, практически с момента выполнения медицинского аборта. Доказано также, что именно раннее начало приема фолатов более значимо снижает ранние потери беременности [47]. Более того, длительный прием фолатов до беременности является фактором, позволяющим снизить частоту преждевременных родов (на 50–70% в зависимости от длительности приема фолатов) [48] и частоту рождения маловесных детей [49, 50].

Исследования последних лет подтвердили профилактический эффект фолатов и в профилактике гестационного диабета [51, 52], что, безусловно, существенно повышает значимость дотации фолатов на этапе прегравидарной подготовки в группах риска развития гестационного сахарного диабета.

Несмотря на кажущуюся простоту, возможность компенсации дефицита фолатов благодаря приему КОК имеет огромное значение и актуальность. Как показало исследование в Британии, включившее 131 182 женщины, из которых 64,8% активно планировали беременность, менее 1/3 из всех принимали добавки фолиевой кислоты [53]. По данным другого исследования, молодые женщины до 25 лет гораздо реже принимают фолиевую кислоту за 3 мес до зачатия и в целом демонстрируют разное отношение к своему здоровью в зависимости от того, запланированной или случайной была наступившая беременность [54].

Отсутствие адекватной прегравидарной подготовки, в том числе и приема фолиевой кислоты, остается одной из самых значимых проблем медицины в странах с низким уровнем жизни, где недорогая и доступная профилактика грозных осложнений беременности и родов особо актуальны ввиду недоступности квалифицированной медицинской помощи. Так, опрос 592 матерей в Эфиопии показал, что только 67,2% из них получали фолиевую кислоту [55]. Анкетирование 22 925 женщин из 18 европейских стран в 2009 г. позволило установить, что у 38% женщин первая беременность была незапланированной, и почти 60% женщин, запланировавших беременность, прекратили использовать контрацепцию без консультации врача, что исключает своевременное начало приема фолиевой кислоты. Около 70% женщин слышали о фолиевой кислоте и только 40% заявили, что знали о преимуществах фолатов, однако при детализации опроса лишь 17% из них знали о профилактике пороков развития плода [56]. Все это указывает на плохое соблюдение рекомендаций на этапе прегравидарной подготовки во многих странах мира, независимо от уровня экономического развития стран.

В соответствии с **национальными** клиническими рекомендациями, прием фолатов в дозе 400 мкг до беременности рекомендован для профилактики выкидышей и развития дефектов нервной трубки [57]. Показано, что ежедневный прием метафолина в дозе 451 мкг/сут, равно как и 400 мкг/сут фолиевой кислоты не приводит к развитию по-

бочных эффектов даже в странах с обязательным добавлением фолатов в продукты питания [43]. В состав двух контрацептивов, ЭЭ 30 мкг/дроспиренон 3 мг (Ярина® Плюс*) и ЭЭ 20 мкг/дроспиренон 3 мг (Джес® Плюс**), входит 451 мкг метафолина – биологически активной формы фолатов, всасывающейся в кровь без участия ферментативных систем кишечника, в том числе фермента метилентетрагидрофолат-редуктазы (МТГФР). Это позволяет в полной мере осуществить все эффекты фолиевой кислоты без риска снижения всасывания при генетических модификациях МТГФР.

Безопасность фолатсодержащих контрацептивов подтверждена в клинических исследованиях. Действие ЭЭ 30 мкг/дроспиренона 3 мг (Ярина® Плюс) оценивали в 4 рандомизированных клинических исследованиях: риск тяжелых нежелательных явлений при приеме препарата был сопоставим с рисками от других препаратов наряду с высокой удовлетворенностью женщин. Подчеркивается, что более высокая контрацептивная надежность по сравнению с другими КОК не сопровождалась увеличением частоты тромбозомболических осложнений [58–60]. Отдельного внимания заслуживают характеристики дроспиренона, позволяющие рекомендовать препарат с целью получения дополнительных клинических эффектов, в том числе у пациенток с исходными нарушениями менструального цикла. Речь идет о значимом антиандрогенном эффекте при различных гиперандрогенных состояниях и антиминералокортикоидной активности, обеспечивающей отсутствие напряжения молочных желез на фоне метаболической нейтральности препарата [61–64]. Последний эффект особо актуален, поскольку именно масталгия может явиться причиной отказа от дальнейшего приема препарата.

Безусловно, одним из важных ограничительных факторов в назначении КОК является наличие мигрени. Большой интерес представляет исследование S. Champaloux и соавт. (2017), оценивших 25 887 случаев ишемического инсульта у женщин в возрасте 15–49 лет в зависимости от наличия мигрени и приема КОК. Было показано, что риск ишемического инсульта в 6 раз выше у женщин, страдающих мигренью с аурой и применяющих КОК, ОШ 6,1 (95% доверительный интервал – ДИ 3,1–12,1). Наличие же мигрени без ауры не приводило к существенному повышению риска инсульта: ОШ 1,8 (95% ДИ 1,1–2,9). У пациенток с мигренью без ауры, не принимавших КОК, ОШ 2,2 (95% ДИ 1,9–2,7). Таким образом, дифференциация типа мигрени имеет принципиальное значение для прогнозирования риска ишемических инсультов у потребителей КОК [65].

Многие авторы подчеркивают необходимость оценки дополнительных факторов риска: курения, возраста, ожирения, гипертонии, частоты ауры, наличия генетических (мутация фактора V Лейдена, мутация гена протромбина G20210A) и других тромбофилий [66]. Фолатсодержащие КОК, так же как и другие гормональные препараты, требуют строгого соблюдения категорий приемлемости.

В условиях пандемии COVID-19 КОК с фолатами приобретают особое значение. По мнению многих экспертов, гормональную контрацепцию могут использовать пациентки с нетяжелыми формами инфекции, так как известны данные о роли стероидных гормонов как сильных иммуномодуляторов, способных влиять на иммунный и воспалительный ответ, вызванный болезнью COVID-19. Эстрогены подавляют

*Инструкция по медицинскому применению препарата Ярина® Плюс от 11.03.2020. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50371.htm Ссылка активна на 1.03.2022.

**Инструкция по медицинскому применению препарата Джес® Плюс от 10.03.2020. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_50374.htm Ссылка активна на 1.03.2022.

продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α), одновременно стимулируя выброс противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-4 и интерлейкина-10) Т-лимфоцитами и активируя синтез антител В-лимфоцитами [67]. Фолиевая кислота может уменьшить репликацию вируса SARS-CoV-2, так как способна инактивировать эндопротеазу фуриин, которая имеет решающее значение для проникновения вируса SARS-CoV-2 в хозяйскую клетку [68–70], и протеазу 3CLpro, имеющую жизненно важное значение для репликации всех коронавирусов [71].

Заключение

На сегодняшний день нельзя переоценить значимость фолатов в постабортной контрацепции, особенно в условиях коронавирусной пандемии.

На этапе первичного консультирования по контрацепции, тем более после прерывания беременности, очень важно порекомендовать безопасный и приемлемый для женщины метод защиты от нежелательной беременности. В современном мире комплаентность назначенной контрацепции будет определяться не только хорошей переносимостью, но и целым спектром дополнительных положительных эффектов КОК. Снижение возбудимости гипоталамо-гипофизарной системы после любого прерывания беременности с помощью КОК, содержащими 30 мкг ЭЭ и гестаген с сильной антигонадотропной активностью, служит гарантией сохранения нормального функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Выбор препарата определяется дополнительными неконтрацептивными эффектами, реализующимися как в раннем постабортном периоде, так и в более поздние сроки – на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Это особенно важно, так как женщины в возрастной группе 20–30 лет, на которых приходится пик абортотворения, еще не выполнили свои репродуктивные планы. Фолатсодержащие КОК – разумное средство доставки фолатных добавок у женщин репродуктивного возраста, которое может способствовать будущей здоровой беременности и сохранению здоровья в целом.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер». PP-YARP-RU-0039-1.

Source of funding. This article was prepared with the support of Bayer. PP-YARP-RU-0039-1.

Литература/References

- Guttmacher Institute. Adding it up: Investing in Contraception and Maternal and Newborn Health 2017. Available at: <https://www.guttmacher.org/fact-sheet/adding-it-up-contraception-mnh-2017> Accessed: 20.02.2022.
- Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann.* 2014;45(3):301-14.
- Сакевич В.И., Денисов Б.П. Репродуктивное здоровье населения и проблема абортотворения в России: новейшие тенденции. *Социологические исследования.* 2019;11:140-51 [Sakevich VI, Denisov BP. The latest trends in reproductive health and the problem of abortion in Russia. *Sotsiologicheskie issledovaniia.* 2019;11:140-51 (in Russian)]. DOI:10.31857/S013216250007457-5
- Статистика абортотворения в России по данным Росстат. Росстат, 2019. Режим доступа: <https://rosinfostat.ru/statistika-abortov-v-rossii-po-dannym-rosstat/> Ссылка активна на 13.11.2020 [Statistika abortov v Rossii po dannym Rosstat. Rosstat, 2019. Available at: <https://rosinfostat.ru/statistika-abortov-v-rossii-po-dannym-rosstat/> Accessed: 13.11.2020 (in Russian)].
- Научные исследования в области предупреждения небезопасного аборта. ВОЗ. Режим доступа: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/unsafe_abortion/med_abortion/ru/ Ссылка активна на 10.02.2021 [Nauchnye issledovaniia v oblasti preduprezhdeniia nebezopasnogo aborta. VOZ. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/topics/unsafe_abortion/med_abortion/ru/ Accessed: 10.02.2021 (in Russian)].
- Контрацепция после аборта. Пенткрофт Фарма. Режим доступа: http://www.ru486.ru/doctor_contr.htm Ссылка активна на 13.11.2020 [Kontratsepsiia posle aborta. Pentkroft Farma. Available at: http://www.ru486.ru/doctor_contr.htm Accessed: 13.11.2020 (in Russian)].
- Henshaw R, Naji S, Russell I, Templeton A. Psychological responses following medical abortion (using mifepristone and gemeprost) and surgical vacuum aspiration. A patient-centered, partially randomized prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(10):812-8.
- The World Health Organization's Safe Abortion Guidance Document. *Am J Public Health.* 2013;103(4):593-6. DOI:10.2105/AJPH.2012.301204
- Унанын А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., и др. Постабортная реабилитация: теоретические и практические аспекты. *Медицинский совет.* 2014;(9):26-9 [Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, et al. Postabortal rehabilitation: theoretical and practical aspects. *Medical Council.* 2014;(9):26-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-9-26-29
- Дикке Г.Б. Медикаментозный аборт в амбулаторной практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Dikke GB. Medikamentozniy abort v ambulatornoi praktike. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Che Y, Liu X, Zhang B, Cheng L. Oral contraception following abortion. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(27):e3825. DOI:10.1097/MD.0000000000003825
- Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000;62(1):29-38. DOI:10.1016/s0010-7824(00)00133-5
- Keam SJ, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive. *Treat Endocrinol.* 2003;2(1):49-70.
- Endrikat JS, Milchev NP, Kapamadzija A, et al. Bleeding pattern, tolerance and patient satisfaction with a drospirenone containing oral contraceptive evaluated in 3488 women in Europe, the Middle East and Canada. *Contraception.* 2009;79:428-32.
- Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5:124-34.
- Landersoe SK, Petersen KB, Sørensen AL, et al. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(1):176-86. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.10.004
- Landersoe SK, Larsen EC, Forman JL, et al. Ovarian reserve markers and endocrine profile during oral contraception: Is there a link between the degree of ovarian suppression and AMH? *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(12):1090-5. DOI:10.1080/09513590.2020.1756250
- McKetta S, Keyes KM. Oral contraceptive use and depression among adolescents. *Ann Epidemiol.* 2019;29:46-51. DOI:10.1016/j.annepidem.2018.10.002
- Bitzer J. Orale Kontrazeptiva und Depression. *Gynäkologische Endokrinologie.* 9(1):31-5. DOI:10.1007/s10304-010-0390-x

20. Гулиева Л.П., Юренева С.В. Предменструальный синдром: клиника, диагностика и терапевтические подходы. *Медицинский совет*. 2017;2:106-11 [Guliyeva LP, Yureneva SV. Premenstrual syndrome: clinical pattern, diagnostics and therapeutic approaches. *Meditsinskii sovet*. 2017;2:106-11 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-2-106-111
21. Пустотина О.А. Достижения и риски применения фолатов вне и во время беременности. *Медицинский совет*. 2015;9:92-9 [Pustotina OA. Achievements and risks of folate use during and not in pregnancy. *Meditsinskii sovet*. 2015;9:92-9 (in Russian)].
22. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to folate and blood formation (ID 79), homocysteine metabolism (ID 80), energyyielding metabolism (ID 90), function of the immune system (ID 91), function of blood vessels (ID 94, 175, 192), cell division (ID 193), and maternal tissue growth during pregnancy (ID 2882) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2009;7(9):1213.
23. Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res*. 2002;137(1-2):75-114. DOI:10.1016/s0166-4328(02)00286-3
24. Chilmonczyk Z, Bojarski AJ, Pilc A, Sylte I. Functional Selectivity and Antidepressant Activity of Serotonin 1A Receptor Ligands. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):18474-506. DOI:10.3390/ijms160818474
25. Волея Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И., и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13 [Voley BA, Ragimova AA, Burchakov DI, et al. Stress-related menstrual disorders. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13 (in Russian)].
26. Першина К.В. Нейрофизиологические механизмы стресса и депрессивных состояний и методы борьбы с ними. *European science*. 2019;1(43):78-83 [Pershina KV. Neurofiziologicheskie mekhanizmy stressa i depressivnykh sostoianii i metody bor'by s nimi. *European science*. 2019;1(43):78-83 (in Russian)].
27. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl. 5):12-7. DOI:10.4088/JCP.8157sulc.03
28. Pace LE, Dolan BM, Tishler LW, et al. Incorporating Long-acting Reversible Contraception Into Primary Care: A Training and Practice Innovation. *Womens Health Issues*. 2016;26(2):131-4. DOI:10.1016/j.whi.2015.09.004
29. Osterhues A, Holzgreve W, Michels KB. Shall we put the world on folate? *Lancet*. 2009;374(9694):959-61. DOI:10.1016/S0140-6736(09)61646-9
30. Shere M, Bapat P, Nickel C, et al. The Effectiveness of Folate-Fortified Oral Contraceptives in Maintaining Optimal Folate Levels to Protect Against Neural Tube Defects: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(6):527-33. DOI:10.1016/s1701-2163(15)30229-2
31. Mlodzik-Czyzewska MA, Malinowska AM, Chmurzynska A. Low folate intake and serum levels are associated with higher body mass index and abdominal fat accumulation: a case control study. *Nutr J*. 2020;19(1):53. DOI:10.1186/s12937-020-00572-6
32. Lind MV, Lauritzen L, Kristensen M, et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):29-42. DOI:10.1093/ajcn/nqy234
33. Jiang H, Li C, Wei B, et al. Serum homocysteine levels in acne patients. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):523-6. DOI:10.1111/jocd.12456
34. Peng Y, Dong B, Wang Z. Serum folate concentrations and all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality: A cohort study based on 1999-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Int J Cardiol*. 2016;219:136-42. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.06.024
35. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1527-35. DOI:10.1093/humrep/16.7.1527
36. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9364):1159-67. DOI:10.1016/s0140-6736(03)12949-2
37. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.
38. Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, et al; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370(9599):1609-21. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61684-5
39. Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, et al. Lower Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with High Plasma Folate and Sufficient Vitamin B12 in the Post-Folic Acid Fortification Era. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009;2(7):658-64. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-08-0175
40. Абрамов П.М., Катаргин А.Н., Федорова М.Д., и др. Роль метилирования регуляторного района вируса папиллом человека типа 16 в экспрессии вирусных онкогенов E6 и E7 в первичных опухолях шейки матки. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018;5(4):110-6 [Abramov PM, Katargin AN, Fedorova MD, et al. The role of HPV16 regulatory region methylation in viral oncogenes E6 and E7 expression in primary cervical cancer lesions. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(4):110-6 (in Russian)]. DOI:10.17650/2313-805X-2018-5-4-110-116
41. Piyathilake CJ, Macaluso M, Chambers MM, et al. Folate and vitamin B12 may play a critical role in lowering the HPV 16 methylation-associated risk of developing higher grades of CIN. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(11):1128-37. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-14-0143
42. Zeng J, Gu Y, Fu H, et al. Association Between One-carbon Metabolism-related Vitamins and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(4):e469-80. DOI:10.1016/j.clbc.2020.02.012
43. Figo Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine, International Journal of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;128(1):80-2. DOI:10.1016/j.ijgo.2014.10.011
44. George L, Mills JL, Johansson ALV, et al. Plasma folate level and risk of spontaneous abortion. *JAMA*. 2002;288(15):1867-73. DOI:10.1001/jama.288.15.1867
45. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu Y-H. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(2):52-9.
46. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001056. DOI:10.1002/14651858.CD001056
47. Mao Y-Y, Yang L, Li M, et al. Periconceptional Folic Acid Supplementation and the Risk of Spontaneous Abortion among Women Who Prepared to Conceive: Impact of Supplementation Initiation Timing. *Nutrients*. 2020;12(8):2264. DOI:10.3390/nu12082264
48. Bukowski R, Malone FD, Porter FT, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(5):e1000061. DOI:10.1371/journal.pmed.1000061
49. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, et al. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(4):478-90. DOI:10.1111/1471-0528.13202
50. Wald NJ, Morris JK, Blakemore C. Urgent need for folic acid fortification of flour and grains: response to the 2019 UK Government's public consultation. *Arch Dis Child*. 2020;105(1):6-9. DOI:10.1136/archdischild-2019-318534
51. Best K, Green TJ. Adequate maternal pre-conceptional folate status may reduce the risk of gestational diabetes mellitus. *Evid Based Nurs*. 2020;ebnurs-2019-103157. DOI:10.1136/ebnurs-2019-103157
52. Li M, Li S, Chavarro JE, et al. Prepregnancy Habitual Intakes of Total, Supplemental, and Food Folate and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Diabetes care*. 2019;42(6):1034-41. DOI:10.2337/dc18-2198

53. McDougall B, Kavanagh K, Stephenson J. Health behaviours in 131,182 UK women planning pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):530. DOI:10.1186/s12884-021-04007-w.
54. Lang AY, Harrison CL, Barrett G. Women Birth. Opportunities for enhancing pregnancy planning and preconception health behaviours of Australian women. 2021;34(2):e153-61. DOI:10.1016/j.wombi.2020.02.022
55. Habte A, Dessu S, Haile D. Determinants of practice of preconception care among women of reproductive age group in southern Ethiopia, 2020: content analysis. *Reproductive Health*. 2021;18(1):100. DOI:10.1186/s12978-021-01154-3
56. Bitzer J, von Stenglin A, Bannemerschult R. Women's awareness and periconceptual use of folic acid: data from a large European survey. *Int J Womens Health*. 2013;5:201-13. DOI:10.2147/IJWH.S40149
57. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации Минздрава России. Нормальная беременность. 2020. Режим доступа: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf> Ссылка активна на 20.02.2022 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. Normal'naya beremennost'. 2020. Available at: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/12/normalnaya-beremennost.pdf> Accessed: 20.02.2022 (in Russian)].
58. Dinger J, Bardenheuer K, Hienemann K. Cardiovascular and General Safety of a 24-Day Regimen of Drospirenone-Containing Combined Oral Contraceptives: Final Results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014;89(4):253-63. DOI:10.1016/j.contraception.2014.01.023
59. Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17beta-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(6):430-43. DOI:10.3109/13625187.2011.614029
60. Schultz-Zehden B, Boschtsch E. User experience with an oral contraceptive containing ethinylestradiol 30µg and drospirenone 3mg Yasmin® in clinical practice. *Treat Endocrinol*. 2006;5(4):251-6. DOI:10.2165/00024677-200605040-00006
61. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH, et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;761:311-35. DOI:10.1111/j.1749-6632.1995.tb31386.x
62. Thorneycroft IH, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis*. 2004;74(2):123-30.
63. van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis*. 2002;69(Suppl. 4):2-15.
64. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *Climacteric*. 2005;8(Suppl. 3):4-12. DOI:10.1080/13697130500330382
65. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):489.e1-e7. DOI:10.1016/j.ajog.2016.12.019
66. Driul L, Londero AP. Migraine with aura and screening for biological thrombophilia. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):364. DOI:10.1016/j.ajog.2017.11.585
67. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation and the consequences of COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa127. DOI:10.1210/endo/bqaa127
68. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology*. 2019;8(8):e1073. DOI:10.1002/cti2.1073
69. Sheybani Z, Dokoohaki, MH, Negahdaripour M, et al. The role of folic acid in the management of respiratory disease caused by COVID-19. *ChemRxiv*. 2020. DOI:10.26434/chemrxiv.12034980.v1
70. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020;176:104742. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104742
71. Serseg T, Benarous K, Yousfi M. Hispidin and Lepidine e: Two natural compounds and folic acid as potential inhibitors of 2019-novel coronavirus main protease, (2019-ncovmpro), molecular docking and SAR study. *Curr Comput Aided Drug Des*. 2021;17(3):469-79. DOI:10.2174/1573409916666200422075440

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований яичников у пациенток репродуктивного периода: проспективное исследование

Н.М. Подзолкова¹, В.Б. Осадчев^{1,2}, К.В. Бабков^{1,2}, Н.Е. Сафонова^{1,2}

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

²ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность различных методов предоперационной диагностики и разработать алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с новообразованиями яичников.

Материалы и методы. В исследование были включены 100 пациенток, прооперированных в гинекологическом и онкогинекологическом отделениях ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» (Москва) в период с сентября 2019 по декабрь 2020 гг. Критериями включения были: репродуктивный возраст (18–40 лет включительно); одно-/двусторонний характер поражения яичника; новообразование яичника, существующее не менее 3 мес и подтвержденное данными инструментальных методов исследования; размеры патологического образования яичника по данным инструментального обследования ≥ 30 мм; нормальный/повышенный уровень биохимических маркеров и диагностических расчетных индексов: Carbohydrate Antigen 125 (CA 125), Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, Human Epididymis protein 4 (HE4), Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), Risk of Malignancy Index (RMI). Всем пациенткам проведено определение уровня онкомаркеров CA 125 и HE4 с последующим расчетом индексов RMI и ROMA для пременопаузы, выполнено ультразвуковое исследование в режиме серой шкалы с доплерометрической оценкой кровотока. Далее производили контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ).

Результаты. Чувствительность (Se) Ovarian-Adnexal Imaging-Reporting-Data System (O-RADS) в прогнозировании злокачественности опухоли составила 84,8% (95% доверительный интервал – 95% ДИ 80–88), специфичность (Sp) – 88,1% (95% ДИ 85–91), диагностическая точность (Acc) – 0,86 (95% ДИ 0,82–0,90), отношение шансов (ОШ) – 41,18 (95% ДИ 21,0–80,7), площадь под кривой (area under the curve, AUC) 0,744. Se КУУЗИ в прогнозировании злокачественности составила 90,9% (95% ДИ 85–95), Sp – 92,5% (95% ДИ 89–97), Acc – 0,92 (95% ДИ 0,88–0,96), ОШ – 150,0 (95% ДИ 76,5–294,0), AUC 0,895.

Заключение. Пациенткам с O-RADS 2 показано наблюдение гинеколога в течение 6 мес с проведением контрольного ультразвукового исследования 1 раз в 3 мес. При выявлении критериев O-RADS 3 в качестве предоперационной диагностики следует включать определение онкомаркеров и проведение оперативного лечения в условиях гинекологического стационара с последующим морфологическим исследованием полученного материала. Определение критериев O-RADS 4 и O-RADS 5 требует проведения дополнительных методов обследования, таких как исследование онкомаркеров (CA 125, HE4, ROMA, RMI), КУУЗИ и магнитно-резонансная томография. КУУЗИ продемонстрировало высокую диагностическую эффективность при наличии критериев O-RADS 4, что позволило предопределить необходимую тактику ведения пациенток со «сложными» опухолями. При неясной характеристике новообразования необходимо рассмотреть возможность оперативного лечения в условиях онкологического стационара.

Ключевые слова: диагностика, онкомаркеры, ультразвуковое исследование с внутривенным контрастированием, опухоль яичника, ультразвуковое исследование, O-RADS

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Сафонова Н.Е. Алгоритм дифференциальной диагностики новообразований яичников у пациенток репродуктивного периода: проспективное исследование. Гинекология. 2022;24(2):80–87. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201387

Актуальность

Несмотря на длительную историю, проблема ранней диагностики опухолей яичников в практической гинекологии продолжает оставаться нерешенной [1]. В России централизованный учет ведется только в отношении злокачественных новообразований яичников, между тем как на долю доброкачественных опухолей приходится примерно 75–80% всех выявленных новообразований придатков [2].

К сожалению, об эффективных методах раннего обнаружения новообразований яичников говорить сложно, поскольку программа скрининга не разработана или трудновы-

полнима [3]. Скрининговые программы, предложенные для ранней диагностики рака шейки матки (бимануальное гинекологическое обследование и взятие мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала для цитологического исследования), малоэффективны в отношении рака яичников [4, 5]. Скрининговое ультразвуковое исследование (УЗИ) и определение уровня онкомаркеров крови, специфичных для новообразований яичников, не входят в обязательную программу диагностики и, несмотря на большую доказательную базу, несут преимущественно рекомендательный характер [4, 6]. Также необходимо учитывать пул пациенток,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Сафонова Наталья Евгеньевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: rediska2406@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9949-9192

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9183-7030

Осадчев Василий Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. гинекологическим отд-нием, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: vosadchev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5351-0854

Бабков Кирилл Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». ORCID: 0000-0001-6260-2734

[✉]Natalia E. Safonova – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pletnev City Clinical Hospital. E-mail: rediska2406@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9949-9192

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-9183-7030

Vasilii B. Osadchev – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vosadchev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5351-0854

Kirill V. Babkov – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pletnev City Clinical Hospital. E-mail: kirill.babkov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6260-2734

The differential diagnosis algorithm of ovarian tumors in reproductive patients: a prospective study

Natalia M. Podzolkova¹, Vasilii B. Osadchev^{1,2}, Kirill V. Babkov^{1,2}, Natalia E. Safonova^{1,2}

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

²Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The aim of the study was to evaluate the efficiency of different methods of preoperative diagnostics and to develop an algorithm for examining patients of reproductive age with ovarian tumors.

Materials and methods. The study included 100 patients operated in the gynecological and oncogynecological departments of Pletnev State Clinical Hospital (Moscow) in the period from Sep 2019 to Dec 2020. The inclusion criteria were reproductive age (18–40 years); unilateral/bilateral nature of ovarian lesion; ovarian tumor existing for at least 3 months and confirmed by the data of instrumental research methods; the size of the pathological formation of the ovary according to instrumental examination ≥ 30 mm; normal/elevated level of biochemical markers and diagnostic calculation indices: Carbohydrate Antigen 125 (CA 125), Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, Human Epididymis protein 4 (HE4), Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), Risk of Malignancy Index (RMI). All patients underwent determination of the level of cancer markers CA 125 and HE4, followed by calculation of the RMI and ROMA indices for premenopause, gray scale ultrasound examination with Doppler blood flow assessment was performed. Next, a contrast-enhanced ultrasound examination (CEUS) was performed.

Results. Sensitivity (Se) of the Ovarian-Adnexal Imaging-Reporting-Data System (O-RADS) in predicting tumor malignancy was 84.8% (95% confidence interval – 95% CI 80–88), specificity (Sp) – 88.1% (95% CI 85–91), accuracy (Acc) – 0.86 (95% CI 0.82–0.90), odds ratio (OR) – 41.18 (95% CI 21.0–80.7), area under the curve (AUC) 0.744. Se of CEUS in predicting malignancy was 90.9% (95% CI 85–95), Sp – 92.5% (95% CI 89–97), Acc – 0.92 (95% CI 0.88–0.96), OR – 150.0 (95% CI 76.5–294.0), AUC 0.895.

Conclusion. Patients with O-RADS 2 are shown to be monitored by a gynecologist for 6 months with a control ultrasound examination once every 3 months. When O-RADS 3 criteria are identified, it is recommended to include the determination of cancer markers and surgical treatment in a gynecological hospital with subsequent morphological examination of the obtained material as a preoperative diagnosis. The identification of O-RADS 4 and O-RADS 5 criteria requires additional examination methods, such as the study of cancer markers (CA 125, HE4, ROMA, RMI), contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and magnetic resonance imaging. CEUS showed high diagnostic efficiency in the presence of O-RADS 4 criteria, which made it possible to determine the necessary management tactics for patients with «complex» tumors. If the characteristics of the tumor are unclear, it is necessary to consider the possibility of surgical treatment in an oncological hospital.

Keywords: diagnostics, cancer markers, contrast-enhanced ultrasound examination, ovarian tumor, ultrasound, O-RADS

For citation: Podzolkova NM, Osadchev VB, Babkov KV, Safonova NE. The differential diagnosis algorithm of ovarian tumors in reproductive patients: a prospective study. *Gynecology*. 2022;24(2):80–87. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201387

которые сомневаются в необходимости обследования вообще или боятся, что у них «что-то найдут». Они самостоятельно не обращаются к врачу или откладывают визит к нему до последнего момента. Отсутствие патогномоничных или высокоспецифичных клинических симптомов опухолей яичников затрудняет своевременную диагностику новообразований, увеличивает частоту значительных по объему urgentных хирургических вмешательств, в том числе в непрофильных отделениях. В исследовании В. Goff показано, что более 75% оперативных вмешательств при новообразованиях придатков проводится без участия гинеколога-онколога, хотя именно они в 2 раза чаще выполняют оптимальный объем хирургического пособия, нежели гинекологи и общие хирурги [7]. Неадекватный объем операции, выполненный в гинекологическом или хирургическом стационаре, затрудняет стадирование, негативно сказывается на отдаленных результатах лечения, поскольку известно, что рак яичников характеризуется самым неблагоприятным течением среди всех новообразований женских половых органов, а пятилетняя выживаемость не превышает 30% даже при выполнении адекватного оперативного лечения и последующей химиотерапии [7–10]. В то же время излишний радикализм и необоснованный объем оперативных вмешательств у пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями яичников неблагоприятно влияют на овариальный резерв и существенно увеличивают число больных с преждевременной недостаточностью яичников [11].

Другой нерешенной проблемой остается регламентированное клиническими протоколами относительно длительное (от 3 до 12 мес) наблюдение за больными с образованиями яичников без уточненного морфологического диагноза, а также недостаточное использование всех современных диагностических методов, имеющих солидную доказательную базу [6, 12].

В отличие от опухолей других локализаций при наличии новообразования яичника нецелесообразно выполнять предоперационную биопсию с целью определения оптимального объема оперативного вмешательства. Широко используемая в практической медицине лапароскопия нередко преследует сугубо диагностические цели: определение топки образования, распространенности патологического процесса и получение гистологического материала, поскольку именно морфологическое исследование является основополагающим в постановке диагноза. Срочное интраоперационное морфологическое исследование проводится далеко не всегда, несмотря на его высокую информативность: чувствительность (Se) – 98,7%, специфичность (Sp) – 99% [13].

Ввиду вышесказанного современная стратегия ведения пациенток с объемными новообразованиями придатков матки направлена в первую очередь на активное выявление групп риска возникновения злокачественных опухолей яичников [6], что позволяет не только улучшить дооперационное обследование, но и оптимизировать тактику ведения больных [14].

Согласно современным рекомендациям, группа высокого риска предполагает установленное носительство мутаций, предрасполагающих к наследственному раку яичников: мутации генов *BRCA1*, *BRCA2*, *P53*, *STK11* (синдром Пейтса–Егерса), мутации генов репарации ДНК (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM* – синдром Линча), мутации гена *RAD51C* (анемия Фанкони). Кроме того, сюда относят отягощенный семейный анамнез по раку яичников, эндометрия, толстой кишки и молочных желез и выявление УЗ-признаков злокачественности в соответствии с рекомендациями IOTA (The International Ovarian Tumor Analysis): значение индекса малигнизации Risk of Malignancy Index (RMI) ≥ 250 ; значение индекса Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

(ROMA) $\geq 7,39\%$ в пременопаузе; показатель ROMA $\geq 25,29\%$ в постменопаузе [6].

Для группы умеренного риска характерно наличие в анамнезе злокачественного новообразования экстраовариальной локализации; выявление объемного образования яичников кистозного строения в постменопаузе; сочетание 2 и более факторов риска.

Группа низкого риска включает общую популяцию, а также женщин без основных и дополнительных факторов риска.

Следует учитывать и дополнительные анамнестические факторы, в частности указание на бесплодие, стимуляцию овуляции в программах экстракорпорального оплодотворения, эндометриоидное поражение яичников, одностороннюю овариоэктомию, верифицированные воспалительные заболевания органов малого таза (для серозных опухолей), раннее менархе и позднюю менопаузу (для опухолей 1-го типа по R.J. Kurman) или позднее менархе и раннюю менопаузу (для опухолей 2-го типа по R.J. Kurman), а также наличие у больной ожирения, сахарного диабета 2-го типа, некоторых профессиональных вредностей [6].

Современная диагностика опухолей яичников требует проведения комплекса диагностических мероприятий, позволяющих персонализировать тактику ведения пациенток [15]. Наиболее актуально это для женщин репродуктивного возраста, так как лечение заболевания может сказаться на перспективе реализации репродуктивной функции.

Цель исследования – оценить эффективность различных методов предоперационной диагностики и разработать алгоритм обследования пациенток репродуктивного возраста с новообразованиями яичников.

Материалы и методы

Условия проведения

В исследование были включены 100 пациенток, прооперированных по поводу новообразований яичников в гинекологическом и онкогинекологическом отделениях ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» в период с сентября 2019 по декабрь 2020 гг.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- репродуктивный возраст (18–40 лет включительно);
- пациентки, относящиеся к группе низкого риска по злокачественному новообразованию яичника;
- одно-/двусторонний характер поражения яичника;
- новообразование яичника, существующее не менее 3 мес и подтвержденное данными инструментальных методов исследования (УЗИ, компьютерной томографии – КТ и магнитно-резонансной томографии – МРТ);
- размеры патологического образования яичника по данным инструментального обследования (УЗИ, КТ, МРТ) ≥ 30 мм;
- нормальный/повышенный уровень биохимических маркеров и диагностических расчетных индексов: Carbohydrate Antigen 125 (CA 125), Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9), Carcinoembryonic Antigen (CEA), Human Epididymis protein 4 (HE4), ROMA, RMI.

Пациентки, имевшие 2 балла по Ovarian-Adnexal Imaging-Reporting-Data System (O-RADS), были включены в исследование после наблюдения в течение 3–12 мес при отсутствии динамики размеров новообразования и/или при наличии жалоб.

Критерии не включения:

- анамнестические данные или наличие на момент исследования злокачественного новообразования;

- пациентки, относящиеся к группе умеренного и высокого риска по злокачественному новообразованию яичника;
- беременность;
- грудное вскармливание на момент проведения исследования;
- тяжелая соматическая патология (инфаркт миокарда, цирроз печени, аритмии, хроническая болезнь почек, сахарный диабет).

Критериями исключения из исследования были случаи, при которых УЗ-картина трактовалась как O-RADS 0 и O-RADS 1 и представляла нормальную структуру яичника, а также случаи ошибочного включения пациентки с нарушением критериев не включения.

Всем пациенткам помимо детального изучения семейного, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза проведено определение уровня онкомаркеров CA 125 и HE4 (ARCHITECT, Abbott, США) с последующим расчетом индексов RMI и ROMA для пременопаузы (референсные значения: CA 125 < 35 Ед/мл, HE4 < 70 пмоль/л, RMI < 200 баллов, ROMA < 7,4%).

В качестве предоперационной диагностики всем пациенткам выполнено УЗИ в режиме серой шкалы с доплерометрической оценкой кровотока (аппарат Voluson E8 Expert, GE Medical Systems, MA, США).

Оценку изображения осуществляли согласно критериям O-RADS 2018 г. [12]:

- 1 – нормальный яичник;
- 2 – с наибольшей вероятностью (менее 1%) доброкачественная опухоль;
- 3 – с низким риском злокачественности (1–10%);
- 4 – со средним риском злокачественности (10–50%);
- 5 – с высоким риском злокачественности (>50%).

Больных, у которых новообразования соответствовали критериям O-RADS 4–5, предварительно направляли на консультацию к врачу-онкогинекологу для определения объема оперативного лечения и выбора подразделения, в котором будет осуществлена операция (гинекологическое или онкогинекологическое отделение).

На II этапе пациенткам производилось контраст-усиленное звуковое исследование (КУУЗИ). Препарат был приготовлен непосредственно перед исследованием согласно инструкции производителя по применению препарата. Болюсно в кубитальную вену вводили 2,5 мл препарата и затем 10 мл 0,9% физиологического раствора. Исследование выполняли в режиме реального времени с использованием аппарата Voluson E8 Expert (GE Medical Systems, MA, США).

Всем пациенткам после обследования и подтверждения наличия объемного образования яичника(ов) проведено хирургическое лечение в условиях гинекологического или онкогинекологического отделения согласно стандартам оказания медицинской помощи.

Данные предоперационного обследования сопоставляли с результатами послеоперационного морфологического исследования. При подтверждении злокачественного характера новообразования яичника по данным гистологического исследования пациенток направляли на дальнейшее лечение к онкологу, а данные предоперационного обследования использовали с целью оценки диагностической эффективности.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено на заседании Комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО

Таблица 1. Гистологические типы новообразований яичников**Table 1. Histological types of ovarian tumors**

Гистологический тип	Группы, n (%)	
	O-RADS 2–3 (n=67)	O-RADS 4–5 (n=33)
Дермоидная киста (зрелая тератома) 9080/0	17 (25,4)	4 (12,1)
Эндометриоидная киста (эндометриома)	29 (43,3)	3 (9,1)
Серозная цистаденома 8441/0	11 (16,4)	2 (6,1)
Муцинозная цистаденома 8470/0	2 (3,0)	3 (9,1)
Пограничная опухоль 8313/1	0 (0)	1 (3,0)
Функциональные и простые кисты яичника	3 (4,5)	0 (0)
Злокачественная опухоль яичника 8460/3, 8461/3	3 (4,5)	18 (54,5)
Фиброма яичника 8810/0	0 (0)	1 (3,0)
Сочетанные доброкачественные новообразования (Д+Э, Ц+Э, Ц+Д)	2 (3,0)	1 (3,0)

Примечание. Д – дермоидная киста, Э – эндометриоидная киста, Ц – цистаденома.

(протокол № 12 от 11.12.2018). От всех пациенток, принявших участие в исследовании, было получено письменное информированное добровольное согласие на обработку персональных данных, проведение КУУЗИ, а также последующего хирургического лечения.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили при помощи программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel, 2010 (США). Сравнение двух групп по количественным шкалам осуществляли на основе непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для описания количественных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm S$). Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp), 95% доверительный интервал (95% ДИ), предсказательную ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов, отношение правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного (LR-) результатов теста, диагностическую эффективность (точность) теста (Accuracy, Acc), отношение шансов (ОШ). Для расчета показателей были построены таблицы 2x2. Производили ROC-анализ с расчетом площади под кривой (area under the curve, AUC).

Результаты

Участницы исследования

Нами установлено, что 67 (67%) пациенток соответствовали критериям международной терминологии O-RADS 2–3 (низкий риск злокачественности), 33 (33%) пациентки – критериям O-RADS 4–5 (средний и высокий риск злокачественности).

Средний возраст обследуемых пациенток составил $32,7 \pm 6,72$ года. Основные жалобы, предъявленные пациентками в предоперационном периоде, представлены на рис. 1.

Основные результаты исследования

При сопоставлении данных предоперационного УЗИ согласно системе O-RADS и послеоперационного гистологического исследования установлено, что в большинстве наблюдений (74%) образования яичников были односторонними. Двусторонний характер поражения был зарегистрирован у 26 (26%) пациенток. Диаметр новообразований яичников варьировал от 33 до 86 мм (в среднем $52,3 \pm 0,3$).

Таблица 2. Распределение опухолей яичников в группах по гистологическому типу**Table 2. Histological types of ovarian tumors in groups**

Гистологический диагноз	O-RADS 2–3 (низкий риск)	O-RADS 4–5 (умеренный и высокий риск)	Общее число
Злокачественное новообразование	3	18	21
Доброкачественное новообразование	64	15	79
Общее число	67	33	100

Рис. 1. Структура жалоб при новообразованиях яичника у женщин репродуктивного возраста.**Fig. 1. The structure of complaints in ovarian tumors in women of reproductive age.**

Распределение ретенционных образований и опухолей по гистологическому типу представлено в табл. 1. В структуре заболеваемости преобладали эндометриоидные кисты яичников – 32%; 21% новообразований был представлен дермоидными кистами, 18% приходилось на серозные и муцинозные цистаденомы, 18% – на функциональные кисты и кисты желтого тела. Показания к удалению фолликулярных кист присутствовали только у пациенток, имевших симптомы (отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 3 и более мес, рецидивирующий характер образований, а также ошибки интерпретации данных дооперационного обследования).

Согласно результатам гистологического исследования, из 100 опухолей яичников в 21 (21%) наблюдении диагностирован злокачественный характер новообразований, в 79 (79%) случаях удаленные новообразования были доброкачественными (табл. 2).

Далее был произведен расчет диагностической эффективности опухолевых маркеров, данные представлены в табл. 3.

Значения опухолевых маркеров и индексов злокачественности при доброкачественных и злокачественных новообразованиях яичника представлены в табл. 4.

Нами установлено, что Se системы O-RADS в прогнозировании злокачественности опухоли составила 84,8% (95% ДИ 80–88), Sp – 88,1% (95% ДИ 85–91), LR+ был равен 3,5 (95% ДИ 1,37–5,45), LR- составил 0,085 (95% ДИ 0,001–0,09). PPV и NPV составили 78,7 и 92,2% соответственно, Acc – 0,86 (95% ДИ 0,82–0,90), ОШ 41,18 (95% ДИ 21,0–80,7); AUC 0,744.

При оценке данных УЗИ согласно классификации O-RADS наиболее характерными признаками злокачественного процесса были утолщение стенки капсулы, солидные и папиллярные компоненты, наличие центрального кровотока, асцит ($p < 0,05$ для всех переменных). Такие параметры, как размер опухоли, наличие перегородок и неоднородное

Таблица 3. Диагностическая эффективность опухолевых маркеров (CA 125, HE4) и диагностических индексов (RMI, ROMA)
Table 3. Diagnostic value of tumor markers (CA 125, HE4) and diagnostic indices (RMI, ROMA)

	Se, % (95% ДИ)	Sp, % (95% ДИ)	PPV, %	NPV, %	LR+ (95% ДИ)	LR- (95% ДИ)	OR	Acc, % (95% ДИ)	AUC
CA 125	76,6 (72–80)	75,7 (71–80)	57,5	88,3	3,152 (1,28–5,82)	0,309 (0,001–0,62)	10,25 (2,8–21,26)	76 (72–80)	0,78
HE4	86,5 (82–90)	82,5 (78–86)	74,4	91,2	4,943 (1,12–6,73)	0,164 (0,001–0,58)	30,31 (5,9–52,1)	84 (80–88)	0,89
CA 125+HE4	92,3 (88–96)	91,8 (77–96)	87,8	94,9	11,26 (3,01–27,4)	0,083 (0,004–0,62)	133,3 (80,7–162,4)	92 (88–96)	0,94
RMI	79,4 (75–83)	86,4 (82–91)	75,0	89,0	5,84 (1,17–12,3)	0,238 (0,003–1,5)	24,39 (7,4–46,8)	84 (80–88)	0,85
ROMA	87,1 (82–91)	80,9 (76–93)	73,9	90,7	4,56 (1,23–10,8)	0,159 (0,003–1,5)	27,77 (5,3–42,9)	83 (79–86)	0,84

Таблица 4. Значения опухолевых маркеров и индексов злокачественности при новообразованиях яичников
Table 4. Values of tumor markers and malignancy indices in ovarian tumors

	Доброкачественное новообразование, % (95% ДИ)	Злокачественное новообразование, % (95% ДИ)	p
CA 125 (0–34), Ед/мл	23 (14–57)	72 (33–223)	<0,01
CA 125 (>35), Ед/мл	317 (86–401)	83 (45–102)	<0,01
HE4 (>70), Пмоль/л	43,4 (18,2–62,5)	65,2 (43–98,4)	<0,01
RMI (>200)	83,2 (62–123)	186 (150–400)	<0,01
ROMA (>7,4), %	4,7 (2,3–8,9)	9,3 (6,5–12,8)	<0,01

содержимое в структуре новообразований яичника не являются обязательными признаками, указывающими на злокачественный характер опухоли. Наиболее неоднозначными для интерпретации УЗ-изображения в режиме серой шкалы были жировые и солидные компоненты капсулы новообразований. Именно поэтому при оценке данных системы O-RADS у 5 (5%) пациенток были получены ложноотрицательные результаты.

Se КУУЗИ в прогнозировании злокачественности составила 90,9% (95% ДИ 85–95), Sp – 92,5% (95% ДИ 89–97), LR+ – 6,0 (95% ДИ 4,27–8,31), LR- – 0,05 (95% ДИ 0,001–0,08). PPV и NPV были равны 85,7 и 95,4% соответственно, Acc – 0,92 (95% ДИ 0,88–0,96). ОШ 150,0 (95% ДИ 76,5–294,0), AUC 0,895.

При проведении КУУЗИ пациенткам, имевшим низкий и умеренный риск злокачественности (n=67), согласно классификации O-RADS было установлено накопление контраста в капсуле образования в 58 (86,6%) случаях, а солидные включения накапливали контрастный препарат в 12 (17,9%) наблюдениях. Для пациенток с высоким риском злокачественности (n=33) в 20 (60,6%) наблюдениях была характерна выраженная смешанная периферическая и центральная васкуляризация образований при контрастном усилении.

Обсуждение

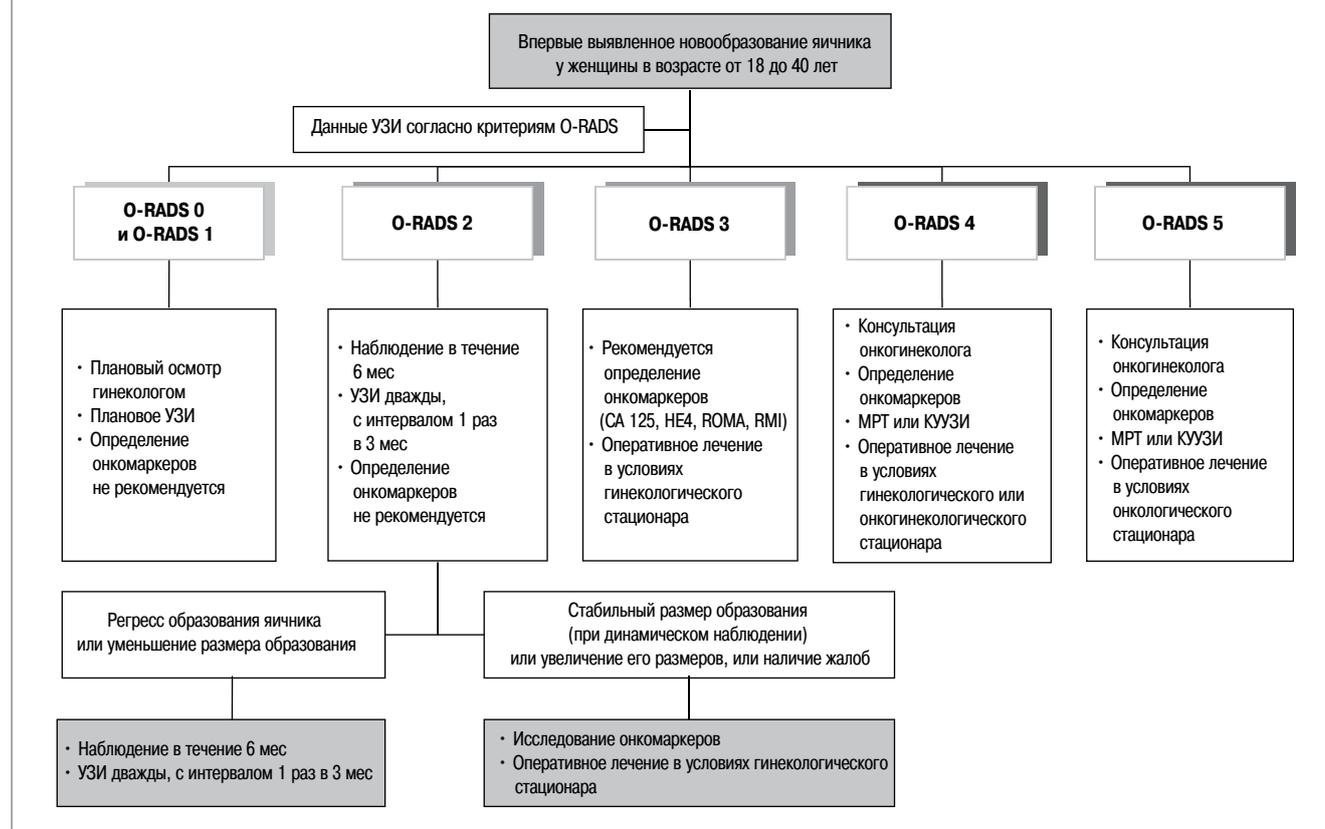
Очевидно, что исследование одного только онкомаркера CA 125 малоэффективно для диагностики злокачественных новообразований яичников (AUC 0,78), однако, по данным некоторых авторов, чувствительность определения уровня CA 125 зависит от стадии заболевания и гистологической структуры опухоли и варьирует от 50 до 95% [16]. При ранних стадиях рака яичников чувствительность метода составляет всего 50%, а у пациенток с более поздними стадиями заболевания (II–IV) она возрастает до 96% [16, 17]. В нашем исследовании показано, что сочетание опухолевых маркеров CA 125 и HE4 приводит к повышению чувствительности и специфичности диагностических тестов при выявлении злокачественного новообразования яичника, при этом уменьшается число ложноотрицательных

результатов (AUC 0,94; $p < 0,01$), что согласуется с данными V. Dochez и соавт. [18]. Однако в то же время, по данным M. Luycke и соавт., онкомаркер CA 125 превосходит по эффективности HE4 в диагностике злокачественных новообразований, а определение HE4 больше подходит для диагностики доброкачественных опухолей [19]. Анализ полученных нами данных позволил установить невысокую информативность определения онкомаркеров в дифференциальной диагностике доброкачественных новообразований яичников. Исследование уровня онкомаркеров обоснованно только при подозрении на злокачественный характер опухоли по данным УЗИ.

При сравнении индексов ROMA и RMI отмечены эквивалентные показатели чувствительности и специфичности, диагностической эффективности (AUC 0,84 и AUC 0,85 соответственно). Эти результаты согласуются с данными F. Moro и соавт. о том, что комбинирование УЗИ органов малого таза и определение опухолевых маркеров повышает чувствительность и специфичность диагностических алгоритмов [17]. Так, в частности, диагностическая эффективность RMI увеличивается за счет данных УЗИ ($p < 0,05$).

Применение в нашей работе стратификационной системы O-RADS продемонстрировало высокую эффективность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований яичника, при использовании которой достигаются высокие показатели специфичности при сохранении показателей чувствительности. Классификация O-RADS, по данным многих авторов, имеет более высокую эффективность при анализе риска злокачественности новообразования яичника по сравнению с MPT [12, 20]. Однако необходимо учитывать тот факт, что она сформирована со средним популяционным риском в зависимости от возраста (без симптомов, в отсутствие BRCA-мутаций) [20]. Согласно данным разработчиков системы O-RADS, она должна использоваться для пациенток со «средним риском» злокачественности. В этой системе увеличение чувствительности, а не специфичности приводит к улучшению диагностики рака яичников, который имеет невысокую распространенность, но является смертельным заболеванием [12]. В нашем исследовании имелись трудности в интерпретации УЗ-изображений жировых и солидных компонентов новообразований. Именно поэтому мы сделали вывод о том, что при неоднозначной трактовке новообразований, относящихся к O-RADS 4–5, необходимо проведение экспертного УЗИ, а также применение дополнительных методов исследования, таких как КУУЗИ и MPT.

В данном исследовании и ранее опубликованной нами работе [21] показано, что использование КУУЗИ обеспечило дополнительную визуализацию строения опухоли (перегородки в опухоли, солидный компонент, неоднородное содержимое, кровоток в опухоли) по сравнению с данными, полученными при ультразвукографии в режиме серой шкалы у 88% пациенток. КУУЗИ может применяться в качестве альтернативы другим, существенно более дорогостоящим

Рис. 2. Алгоритм предоперационной диагностики и наблюдения за женщинами с впервые выявленным новообразованием яичника.**Fig. 2. Algorithm of preoperative diagnosis and monitoring of women with newly diagnosed ovarian tumor.**

методам визуализации с контрастированием, таким как КТ или МРТ, в дифференциальной диагностике «сложных» опухолей яичников.

Согласно клиническим отечественным и международным рекомендациям, «идеальный» интервал и продолжительность наблюдения за впервые выявленными новообразованиями яичников не определены [22]. По утверждению разработчиков системы O-RADS, за пациентками с новообразованиями яичника, трактуемыми O-RADS 2, рекомендуется установить наблюдение на протяжении 8–12 мес. После этого рекомендовано повторное проведение УЗИ [12]. Наблюдение показано, когда структура новообразования яичника при УЗИ предполагает доброкачественное заболевание или же когда она не определена, но существуют причины избегать хирургического вмешательства [23, 24]. Наблюдение за пациенткой, не имеющей симптомов, может быть оправданно, когда зафиксирован нормальный уровень СА 125 и отсутствует подозрение на злокачественное новообразование яичника по результатам УЗИ. По данным ранее проведенного исследования, при наблюдении за опухолями яичника злокачественные новообразования и пограничные новообразования демонстрировали рост через 7 мес с момента начала наблюдения [24]. Некоторые эксперты рекомендуют ограничить наблюдение «стабильных» новообразований без солидного компонента до 1 года, а «стабильных» новообразований с солидным компонентом – до 2 лет [25].

В каждом случае обнаружения новообразования яичника нами рекомендуется выполнять УЗИ с оценкой изображения в системе O-RADS и, в зависимости от полученных данных, определять дальнейшую тактику ведения пациентки (рис. 2). В качестве дополнительных методов обследования необходимо учитывать уровень онкомаркеров, данных МРТ или КУУЗИ. При интраоперационном обнаружении опухоли с

признаками злокачественности также следует проконсультироваться с гинекологом-онкологом.

Заключение

На основании полученных данных предложен алгоритм предоперационной диагностики и наблюдения за женщинами с впервые выявленным новообразованием яичника. Пациенткам с O-RADS 2 показано наблюдение гинеколога в течение 6 мес с выполнением контрольного УЗИ 1 раз в 3 мес. При выявлении критериев O-RADS 3 в качестве предоперационной диагностики рекомендовано включить определение онкомаркеров и проведение оперативного лечения в условиях гинекологического стационара с последующим морфологическим исследованием полученного материала. Определение критериев O-RADS 4 и O-RADS 5 требует назначения дополнительных методов обследования, таких как исследование онкомаркеров (CA 125, HE4, ROMA, RMI), КУУЗИ и МРТ. КУУЗИ показало высокую диагностическую эффективность при наличии критериев O-RADS 4, что позволило предопределить необходимую тактику ведения пациенток со «сложными» опухолями. Консультация онколога-гинеколога должна быть назначена при стойко нерегрессирующем новообразовании яичника, при повышении уровня опухолевых маркеров и УЗ-картины, подозрительной на злокачественное новообразование яичника. При неясной характеристике новообразования необходимо рассмотреть возможность оперативного лечения в условиях онкологического стационара.

Таким образом, последовательное применение УЗИ с интерпретацией изображения согласно системе O-RADS и КУУЗИ может позволить усовершенствовать дифференциальную диагностику новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Одобрение этики и согласие на участие. Проведение исследования одобрено на заседании Комитета по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №12 от 11.12.2018). От всех пациенток, принявших участие в исследовании, было получено письменное информированное добровольное согласие.

Ethics approval and consent to participate. The study was approved by the Ethics Committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (№12, 11.12.2018) and written informed consent to participation was obtained from all patients.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература / References

- Ovarian Cancer Statistics. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; 2019. Available at: www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/ovarian/statistics/?region=on. Accessed: 18.02.2022.
- Борисова ЕА. Комплексная дифференциальная диагностика опухолей придатков матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2018. Режим доступа: <https://www.disscat.com/content/kompleksnaya-differentsialnaya-diagnostika-opukholei-pridatkov-matki/read>. Ссылка активна на 18.02.2022 [Borisova EA. Kompleksnaia differentsialnaia diagnostika opukholei pridatkov matki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk; 2018. Available at: <https://www.disscat.com/content/kompleksnaya-differentsialnaya-diagnostika-opukholei-pridatkov-matki/read>. Accessed: 18.02.2022 (in Russian)].
- Gupta KK, Gupta VK, Naumann RW. Ovarian cancer: screening and future directions. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):195-200. DOI:10.1136/ijgc-2018-000016
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N1130n «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». Режим доступа: <https://mz19.ru/bnsi/detail.php?id=10199>. Ссылка активна на 18.02.2022 [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 20, 2020 number 1130n «On approval of the Procedure for providing medical care in the profile "obstetrics and gynecology"». Available at: <https://mz19.ru/bnsi/detail.php?id=10199>. Accessed: 18.02.2022 (in Russian)].
- Orr B, Edwards RP. Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):943-64. DOI:10.1016/j.hoc.2018.07.010
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Письмо от 04.12.2018 г. №15-4/10/2-7838 «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протокол лечения)». Режим доступа: https://zdrav36.ru/files/1544538622_novoobrazovaniya-yaichnikov.pdf. Ссылка активна на 18.02.2022 [Ministry of Health of the Russian Federation. Letter dated 04.12.2018 No.15-4/10/2-7838 «Diagnosis and treatment of benign ovarian neoplasms from the perspective of cancer prevention. Clinical recommendations (treatment protocol)». Available at: https://zdrav36.ru/files/1544538622_novoobrazovaniya-yaichnikov.pdf. Accessed: 18.02.2022 (in Russian)].
- Goff BA, Matthews BJ, Larson EH, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer*. 2007;109(10):2031-42. DOI:10.1002/cncr.22604
- Committee Opinion No.716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):e146-9. DOI:10.1097/AOG.0000000000002299
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:7-30. DOI:10.3322/caac.21332
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute, 2020 (in Russian)].
- Хамзин И.З., Соломатина А.А., Тюменцева М.Ю., и др. Современные методы гемостаза и овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках. *Международный медицинский журнал*. 2017;3(14):39-43 [Khamzin IZ, Solomatina AA, Tyumentseva MU, et al. Modern methods of hemostasis and ovarian reserve during organ-preserving operations on the ovaries. *International Medical Journal*. 2017;3(14):39-43 (in Russian)].
- Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020;294(1):168-85. DOI:10.1148/radiol.2019191150
- Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г., и др. Срочная интраоперационная морфологическая диагностика в онкологии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(4):5-11 [Volchenko NN, Borisova OV, Ermolaeva AG, et al. Rapid intraoperative morphological diagnosis in oncology. *Oncology. P.A. Herzen Journal of Oncology/Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2015;4(4):5-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog2015445-11
- Salvador S, Scott S, Glanc P, et al. Guideline No.403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(8):1021-9.e3. DOI:10.1016/j.jogc.2019.08.044
- Ionescu CA, Matei A, Navolan D, et al. Correlation of ultrasound features and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm score for different histopathological subtypes of benign adnexal masses. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11762. DOI:10.1097/MD.00000000000011762
- Sevinc A, Adli M, Kalender ME, Camci C. Benign causes of increased serum CA-125 concentration. *Lancet Oncol*. 2007;8:1054-5. DOI:10.1016/S1470-2045(07)70357-1
- Moro F, Pasciuto T, Djokovic D, et al. Role of CA125/CEA ratio and ultrasound parameters in identifying metastases to the ovaries in patients with multilocular and multilocular-solid ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(1):116-23. DOI:10.1002/uog.19174
- Dochez V, Caillon H, Vaucel E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):28. DOI:10.1186/s13048-019-0503-7
- Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol*. 2018;151(1):159-65. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.08.025

20. Солопова А.Е., Дудина А.Н. O-RADS и ADNEX MR scoring system: стандартизация оценки и современные подходы к стратификации рисков злокачественности образований яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):345-53. [Solopova AE, Dudina AN. O-RADS and ADNEX MR scoring system: standardization of assessment and modern approaches to stratification of ovarian malignancy risks. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):345-53 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2019.13.4.345-353
21. Подзолкова Н.М., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Сафонова Н.Е. Возможности применения стратификационной системы O-RADS и ультразвукового исследования с контрастным усилением в дифференциальной диагностике опухолей яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):101-9 [Podzolkova NM, Osadchev VB, Babkov KV, Safonova NE. Vozможnosti primeneniia stratifikatsionnoi sistemy O-RADS i ul'trazvukovogo issledovaniia s kontrastnym usileniem v differentsial'noi diagnostike opukholei iaichnikov. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021;20(6):101-9 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-6-101-109
22. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No.174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. ACOG. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):e210–26. DOI:10.1097/aog.0000000000001768
23. Alcazar JL, Diaz L, Florez P, et al. Intensive training program for ultrasound diagnosis of adnexal masses: protocol and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42:218-23. DOI:10.1002/uog.12440
24. Suh-Burgmann E, Hung YY, Kinney W. Outcomes from ultrasound follow-up of small complex adnexal masses in women over 50. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:623.e1-7. DOI:10.1016/j.ajog.2014.07.044
25. Suh-Burgmann E, Kinney W. Potential harms outweigh benefits of indefinite monitoring of stable adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:816.e1-4. DOI:10.1016/j.ajog.2015.09.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022

Распространенность хронического эндометрита у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей в проекции рубца на матке после кесарева сечения

М.А. Курцер^{1,2}, Н.М. Егикян², Н.А. Савельева^{✉1,2}, О.В. Сеницына², Л.А. Шестакова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Группа компаний «Мать и дитя», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Тенденция к увеличению числа операций кесарева сечения (КС) привела к тому, что многие женщины чаще планируют повторную беременность с нишей в проекции рубца на матке (далее – ниша). Согласно современным данным, планирование беременности с нишей может ассоциироваться с уменьшением вероятности успешной имплантации, являющейся следствием маточной формы вторичного бесплодия. В контексте изучения влияния застойного содержимого в проекции ниши на фертильность важно оценить распространенность хронического эндометрита (ХЭ) и использовать новые знания для персонализации схем ведения пациенток в достижении репродуктивных задач.

Цель. Изучить распространенность ХЭ по данным различных лабораторных методов диагностики в группе пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с застойным содержимым в проекции ниши, по сравнению с группой фертильных пациенток без застойного содержимого в проекции ниши; оценить возможности цитологического и иммуноцитохимического (ИЦХ) метода исследования эндометрия в диагностике ХЭ по сравнению с гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) методом.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 38 пациенток репродуктивного возраста с нишей рубца на матке после КС, соответствующих критериям включения. После исключения иных известных факторов вторичного бесплодия, выполнения ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии органов малого таза на 5–8-й день менструального цикла, где оценивалось наличие/отсутствие застойного содержимого в проекции ниши, пациентки разделены на 2 группы: 1-я группа (n=30) – пациентки с вторичным бесплодием в сочетании с застойным содержимым в проекции ниши (основная группа), 2-я группа (n=8) – пациентки без клинических жалоб, без застойного содержимого в проекции клинически малозначимой ниши (контрольная группа). Всем пациенткам (n=38) на 7–10-й день менструального цикла выполнялись аспирационная пайпель-биопсия эндометрия (и при наличии эндометриальной жидкости в проекции ниши) под ультразвуковым контролем и последующее цитологическое, ИЦХ-исследование (с использованием маркера CD138), гистологическое, ИГХ-исследование эндометрия (с использованием маркера CD138). Статистическое исследование выполнено с помощью программы IBM SPSS Statistica v22 (IBM Corp., США).

Результаты. В 1-й группе (n=30) распространенность ХЭ по данным цитологического и ИЦХ-исследования составила 90% (n=27/30), нормальная цитологическая картина зафиксирована в 10% (n=3/30); распространенность ХЭ по данным гистологического и ИГХ-исследования – 80% (n=24/30), из них в 37,5% (n=9/24) диагностирована неполная морфологическая картина ХЭ, а в 62,5% (n=15/24) выявлена полная морфологическая картина ХЭ, нормальная морфологическая картина зафиксирована в 20% (n=6/30) случаев. Во 2-й группе (n=8) распространенность ХЭ по данным цитологического и ИЦХ-исследования составила 12,5% (n=1/8), нормальная цитологическая картина зафиксирована в 87,5% (n=7/8); по данным гистологического и ИГХ-исследования – ХЭ не диагностирован, нормальная морфологическая картина зафиксирована в 100% (n=8/8) случаев. Выявлена высокая степень согласованности лабораторных данных для 2 групп (n=38), p=0,0001. Чувствительность цитологического метода по сравнению с гистологическим составила 95,83% (95% доверительный интервал – ДИ 79,76–99,26%), специфичность – 64,29% (95% ДИ 38,76–83,66%), положительное прогностическое значение – 82,14% (95% ДИ 64,41–92,12%), отрицательное прогностическое значение – 90% (95% ДИ 59,58–98,21%), точность цитологического метода по сравнению с гистологическим составила 84,21% (95% ДИ 68,06–93,03%).

Заключение. Вторичное бесплодие у пациенток с застойным содержимым в проекции ниши рубца на матке после КС может быть ассоциировано с ХЭ. Цитологическое исследование эндометрия в сочетании с ИЦХ кажется перспективным методом лабораторной оценки ХЭ, учитывая высокую корреляцию с данными гистологического и ИГХ-исследования.

Ключевые слова: ниша в проекции рубца на матке после кесарева сечения, дефект рубца на матке после кесарева сечения, вторичное бесплодие, хронический эндометрит, цитологическое исследование эндометрия, гистологическое исследование эндометрия, иммуноцитохимическое исследование эндометрия, иммуногистохимическое исследование эндометрия, маркер CD138

Для цитирования: Курцер М.А., Егикян Н.М., Савельева Н.А., Сеницына О.В., Шестакова Л.А. Распространенность хронического эндометрита у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей в проекции рубца на матке после кесарева сечения. Гинекология. 2022;24(2):88–94. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201424

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Савельева Наталья Александровна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач акушер-гинеколог клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя». E-mail: Nats4644@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9719-9447

Курцер Марк Аркадьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ген. дир. ГК «Мать и дитя». ORCID: 0000-0003-0175-1968

Егикян Наталья Михайловна – канд. мед. наук, рук. гинекологического отделения клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

Сеницына Ольга Валерьевна – рук. лабораторной службы клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

Шестакова Людмила Анатольевна – д-р мед. наук, зав. патогистологической лаб. клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и дитя»

✉ **Natalia A. Savelyeva** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies. E-mail: Nats4644@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9719-9447

Mark A. Kurtser – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Pirogov Russian National Research Medical University, “Mother and Child” Group of Companies. ORCID: 0000-0003-0175-1968

Natalia M. Egikian – Cand. Sci. (Med.), “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

Olga V. Sinitsyna – Head of the laboratory, “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

Liudmila A. Shestakova – D. Sci. (Med.), “Lapino” Clinical Hospital, “Mother and Child” Group of Companies

The prevalence of chronic endometritis in patients with secondary infertility associated with a caesarean scar niche

Mark A. Kurtser^{1,2}, Natalia M. Egikian², Natalia A. Savelyeva^{1,2}, Olga V. Sinitsyna², Liudmila A. Shestakova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²“Mother and Child” Group of Companies, Moscow, Russia

Abstract

Background. The trend towards an increase in the number of caesarean sections (CS) has led to the fact that many women are more likely to plan a second pregnancy with a caesarean scar niche. According to current data, planning pregnancy with a niche may be associated with a decrease in the likelihood of successful implantation, which is a consequence of the uterine form of secondary infertility. In the context of studying the effect of stagnant contents in the projection of the niche on fertility, it is important to assess the prevalence of chronic endometritis (CE) and use new knowledge to personalize patient management schemes in achieving reproductive goals.

Aim. To study the prevalence of CE according to various laboratory diagnostic methods in a group of patients with secondary infertility associated with stagnant contents in the niche projection, compared with a group of fertile patients without stagnant contents in the niche projection; to evaluate the possibilities of the cytological and immunocytochemical (ICC) method for studying the endometrium in the diagnosis of CE in comparison with the histological and immunohistochemical (IHC) method.

Materials and methods. The prospective study included 38 patients of reproductive age with a caesarean scar niche, who met the inclusion criteria. After excluding other known factors of secondary infertility, performing ultrasound and/or magnetic resonance imaging of the pelvic organs on the 5th–8th day of the menstrual cycle, where the presence/absence of stagnant contents in the projection of the niche was assessed, the patients were divided into 2 groups: group 1 (n=30) – patients with secondary infertility in combination with stagnant contents in the niche projection (main group), group 2 (n=8) – patients without clinical complaints, without stagnant contents in the projection of a clinically insignificant niche (control group). All patients (n=38) underwent an aspiration pipel biopsy of the endometrium (and, in the presence of stagnant contents in the projection of the niche) under ultrasound control on the 7th–10th day of the menstrual cycle. Then a cytological, ICC study (using the CD138 marker), a histological, IHC study of the endometrium (using the CD138 marker) was performed. The statistical study was carried out using the IBM SPSS Statistica v22 program (IBM Corp., USA).

Results. In the 1st group (n=30), the prevalence of CE according to cytological and ICC studies was 90% (n=27/30), a normal cytological picture was recorded in 10% (n=3/30); the prevalence of CE according to histological and IHC studies was 80% (n=24/30), of which 37.5% (n=9/24) were diagnosed with an incomplete morphological picture of CE, and 62.5% (n=15/24) a complete morphological picture of CE was revealed, a normal morphological picture was recorded in 20% (n=6/30) of cases. In the 2nd group (n=8), the prevalence of CE according to cytological and ICC studies was 12.5% (n=1/8), a normal cytological picture was recorded in 87.5% (n=7/8); according to histological and IHC studies, CE was not diagnosed, a normal morphological picture was recorded in 100% (n=8/8) of cases. A high degree of consistency of laboratory data was revealed for 2 groups (n=38), $p=0.0001$. The sensitivity of the cytological method compared with the histological method was 95.83% (95% CI 79.76–99.26%), specificity – 64.29% (95% CI 38.76–83.66%), positive predictive value – 82.14% (95% CI 64.41–92.12%), negative predictive value – 90% (95% CI 59.58–98.21%), the accuracy of the cytological method compared to the histological one was 84,21% (95% CI 68.06–93.03%).

Conclusion. Secondary infertility in patients with stagnant contents in the projection of caesarean scar niche may be associated with CE. Cytological examination of the endometrium in combination with ICC seems to be a promising method for the laboratory evaluation of CE, given the high correlation with histological and IHC data.

Keywords: caesarean scar niche, caesarean scar defect, secondary infertility, chronic endometritis, endometrial cytology, endometrial histology, immunocytochemical examination of the endometrium, immunohistochemical examination of the endometrium, marker CD138

For citation: Kurtser MA, Egikian NM, Savelyeva NA, Sinitsyna OV, Shestakova LA. The prevalence of chronic endometritis in patients with secondary infertility associated with a caesarean scar niche. *Gynecology*. 2022;24(2):88–94. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201424

Введение

Несмотря на расширение мирового опыта использования передовых репродуктивных технологий, большинство попыток экстракорпорального оплодотворения не приводит к успешной беременности в первую очередь из-за неудачной имплантации. Хотя объем информации о молекулярных механизмах, которые регулируют ранние процессы взаимодействия эмбриона и эндометрия, значительно расширился за последние годы, тем не менее процесс имплантации остается ключевым ограничивающим этапом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Современная тенденция к увеличению числа операций кесарева сечения (КС) в долгосрочной перспективе может усугубить эту проблему, так как разными группами авторов неоднократно сообщалось о более низкой частоте имплантации, клинической беременности, частоте живорождения по сравнению с группой пациенток, родоразрешенных ранее через естественные родовые пути. Более низкие показатели неуклонно ассоциируют с нишей в проекции рубца на матке (далее – ниша) в сочетании с застойным содержимым [1, 2].

Основываясь на ограниченных литературных данных касательно маточной формы вторичного бесплодия у пациенток с нишами в сочетании с собственными наблюдениями, сделанными во время инструментальной неин-

вазивной диагностики, гистероскопии, лабораторными данными, целесообразным представляется обсуждение гипотетических механизмов влияния застойного содержимого в проекции ниши на воспалительные процессы в эндометрии [3].

В большинстве исследований, посвященных хроническому эндометриту (ХЭ), проводится гистологическая оценка эндометрия, дополненная иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием с оценкой экспрессии маркера CD138. Однако целый ряд современных публикаций подчеркивает преимущество использования цитологического исследования эндометрия, дополненного иммуноцитохимией. Таким образом, представляется важным оценить корреляции между цитологическим и гистологическим исследованиями, особенно в группе пациенток с симптомными нишами.

Цель исследования – изучить распространенность ХЭ по данным различных лабораторных методов диагностики в группе пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с застойным содержимым в проекции ниши, по сравнению с группой фертильных пациенток без застойного содержимого в проекции ниши; оценить возможности цитологического и иммуноцитохимического (ИЦХ) метода исследования эндометрия в диагностике ХЭ по сравнению с гистологическим и ИГХ-методом.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 38 пациенток репродуктивного возраста с нишей рубца на матке после КС, которые обратились в КГ «Лапино» с ноября 2019 по октябрь 2021 г. на этапе прегравидарной подготовки. Все пациентки отвечали требованиям включения/исключения и подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Проведение исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (выписка из протокола заседания №190 от 18.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 43 лет; рубец в проекции нижнего сегмента матки после операции КС; наличие ниши в проекции рубца на матке после КС; интервал от КС до включения в исследование не менее 2 лет; планирование беременности естественным путем либо путем программы ВРТ; отсутствие антибактериальной терапии в течение 6 мес до включения в исследование.

Из исследования исключены женщины с рубцом на матке после корпорального, истмико-корпорального разреза матки; пациентки, перенесшие метропластику на прегравидарном этапе в анамнезе; женщины с установленными противопоказаниями к применению методов ВРТ.

Для определения вторичного бесплодия использовали установленное определение Всемирной организации здравоохранения, а также анамнестические данные о неэффективности двух и более программ ВРТ с переносом эмбриона хорошего качества у женщин, имевших такое показание к ВРТ, как абсолютный грубый фактор, с ранее успешными программами до оперативного родоразрешения.

После сбора анамнеза всем пациенткам выполнены ультразвуковое исследование органов малого таза с помощью аппарата Voluson E8 (General Electric, USA) и/или магнитно-резонансная томография органов малого таза на томографе Siemens Magnetom Aera 1.5T (Germany). Исследование проводили по ранее предложенному протоколу [4].

В зависимости от наличия/отсутствия клинических жалоб на вторичное бесплодие в сочетании с данными о застойном содержимом в проекции ниши по данным визуальной диагностики пациентки разделены на 2 группы: 1-я группа (n=30) – пациентки с вторичным бесплодием в сочетании с застойным содержимым в проекции ниши (основная группа), 2-я группа (n=8) – пациентки без клинических жалоб, без застойного содержимого в проекции клинически малозначимой ниши (контрольная группа).

Для выполнения цитологического, ИЦХ- и гистологического, ИГХ-исследования эндометрия всем пациенткам (n=38) на 7–10-й день менструального цикла выполнялась аспирационная биопсия эндометрия (и при наличии эндометриальной жидкости в проекции ниши рубца на матке) с помощью кюретки Pipelle de Cornier (Франция) под контролем абдоминального датчика УЗИ.

Для выполнения цитологического исследования эндометрия образец помещали в консервирующую жидкость на основе этанола BD SurePath (США), осуществляли маркировку, проводили центрифугирование и суспендирование для достижения муколиза и гемолиза и создания обогащенного образца клеток. Для автоматизированной обработки и равномерного окрашивания образцов по Папаниколау использовали систему BD PrepStain Slide Processor (США).

Для выполнения ИЦХ-исследования проводили автоматизированное окрашивание с применением системы Dako

AutostainerLink 48 (Dako Denmark A/S, Дания) с использованием моноклональных (мышинных) антител к человеческим CD138, клон M15, Ready-to-Use (Dako Denmark A/S, Дания).

Для оценки цитологического и ИЦХ-исследования эндометрия применяли многоголовочный микроскоп Leica DM3000 (Германия). В окрашенных препаратах анализировали состояние железистых и эндометриальных клеток, ядерно-цитоплазматическое соотношение, соответствие фазе менструального цикла. При оценке состояния стромы учитывали наличие соединительнотканного компонента, воспалительную инфильтрацию. Экспрессию CD138 оценивали путем подсчета позитивных клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$ (при подсчете не менее 10 полей зрения).

Для гистологического исследования образцы эндометрия фиксировали в 10% забуференном (фосфатном) нейтральном формалине и заливали в парафин. Суммарное время фиксации и заливки материала не превышало 24 ч. Затем готовили срезы толщиной 4 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином.

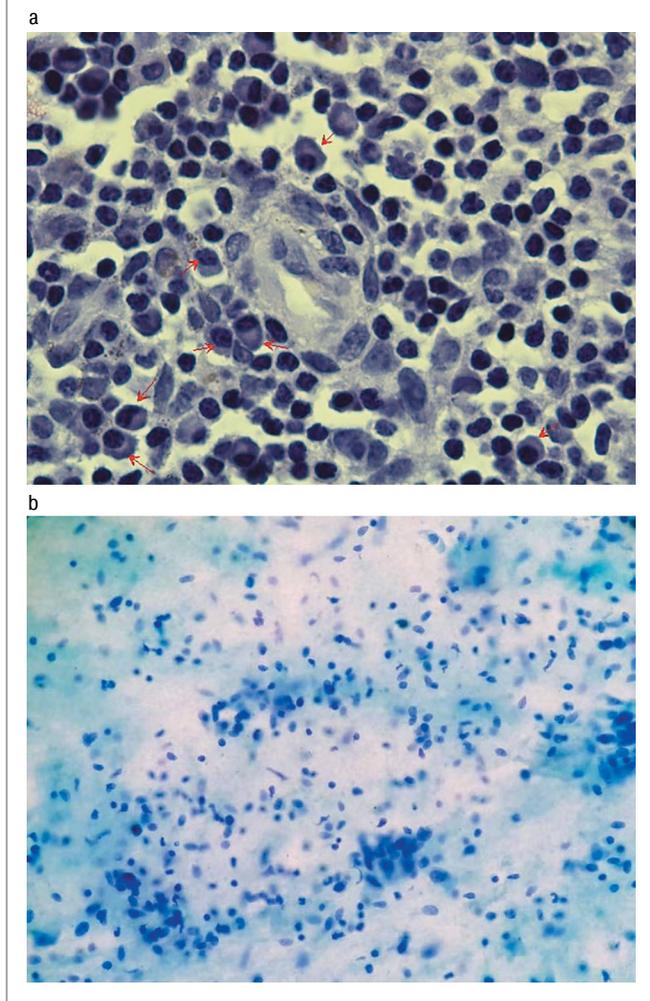
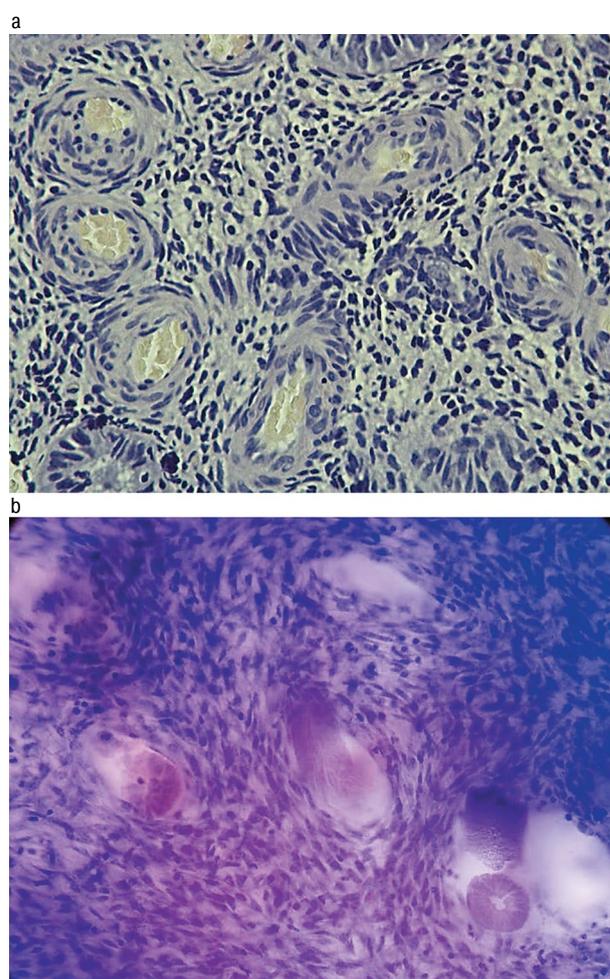
Для выполнения ИГХ-исследования последовательно депарафировали срезы в ксилоле и дегидратировали в серии спиртов нисходящей концентрации. Проводили демаскировку антигена. После этого парафиновые срезы промывали (3×3 мин) в фосфатно-солевом буфере pH=7,6 (PBS), а затем блокировали 3% перекисью на метаноле при комнатной температуре для удаления эндогенной пероксидазы. Далее – промывали в двух сменах дистиллированной воды по 5 мин и инкубировали с первичными антителами. Плазматические клетки (ПК) визуализировали с помощью антител моноклональных мышинных к человеческому CD138, клон M15, Ready-to-Use (Dako Denmark A/S, Дания), с применением автоматизированной системы детекции Leica Bond III (Германия). Срезы докрасивали гематоксилином и заключали под покровное стекло.

Для оценки гистологического и ИГХ-исследования эндометрия использовали световой микроскоп Leica DM 3000 (Германия). В окрашенных препаратах оценивали состояние желез эндометрия и стромы, их соответствие фазе менструального цикла. При оценке состояния стромы учитывали наличие и характер фиброза, воспалительной инфильтрации, количество и калибр спиральных артерий, толщину их стенок. Экспрессию CD138 оценивали путем подсчета позитивных клеток в поле зрения при увеличении $\times 400$ (при подсчете не менее 10 полей зрения).

Диагноз «неполная форма ХЭ» установлен при наличии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из плазмочитов (CD138), макрофагов, больших гранулярных лимфоцитов, В-лимфоцитов [5].

Диагноз «полная (развернутая) форма ХЭ» установлен при наличии выраженных стромальных изменений (фиброза строма, склероза сосудов), как при наличии воспалительных инфильтратов, так и в отсутствие таковых.

Учитывая, что присутствие любой формы ХЭ требует внимания и соответствующей терапии со стороны врача-клинициста, при анализе частоты ХЭ в данном исследовании случаи неполной и полной формы ХЭ суммировались. Статистическое исследование выполнено с помощью программы IBM SPSS Statistica v22 (IBM Corp., США). Все полученные количественные параметры проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%). При попарном сравнении дихотомических показателей между группами пациенток использовали односторонний точный критерий Фишера для небольших выборок. Крити-

Рис 1. Мононуклеарная инфильтрация (гистологическое/цитологическое исследование).**Fig. 1. Mononuclear infiltration (histological/cytological examination).****Рис 2. Периваскулярный фиброз стромы (гистологическое/цитологическое исследование).****Fig. 2. Perivascular stromal fibrosis (histological/cytological examination).**

ческий уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05; 95% доверительный интервал (ДИ) для чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного прогностического значений, точности методов рассчитан по формуле Уилсона.

Результаты

В 1-й группе (n=30) распространенность ХЭ по данным цитологического и ИЦХ-исследования составила 90% (n=27/30), нормальная цитологическая картина зафиксирована в 10% (n=3/30); распространенность ХЭ по данным гистологического и ИГХ-исследования – 80% (n=24/30), из них в 37,5% (n=9/24) диагностирована неполная морфологическая картина ХЭ, а в 62,5% (n=15/24) выявлена полная морфологическая картина ХЭ, нормальная морфологическая картина зафиксирована в 20% случаев (n=6/30).

Во 2-й группе (n=8) распространенность ХЭ по данным цитологического и ИЦХ-исследования составила 12,5% (n=1/8), нормальная цитологическая картина зафиксирована в 87,5% (n=7/8); по данным гистологического и ИГХ-исследования – ХЭ не диагностирован, нормальная морфологическая картина зафиксирована в 100% (n=8/8) случаев.

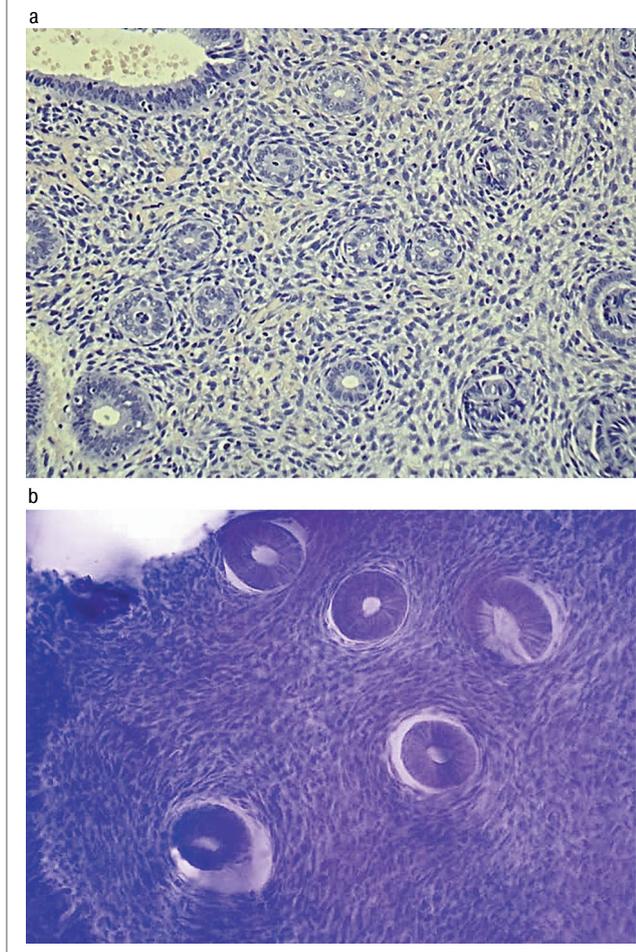
При анализе показателей для 2 групп (n=38) выявлена высокая согласованность лабораторных данных, $p=0,0001$.

Диагноз ХЭ подтвержден по двум методам диагностики в 95,8% (n=23), согласованность в отрицании диагноза установлена в 64,3% (n=9). В 35,7% (n=5) диагноз подтвержден по данным цитологического и ИЦХ-исследования, но не установлен по данным гистологии и ИГХ и, напротив, в 4,2% (n=1) подтвержден по данным гистологического и ИГХ-исследования, но не установлен по цитологии и иммуноцитохимии. Чувствительность цитологического метода по сравнению с гистологическим составила 95,83% (95% ДИ 79,76–99,26%), специфичность – 64,29% (95% ДИ 38,76–83,66%), положительное прогностическое значение – 82,14% (95% ДИ 64,41–92,12%), отрицательное прогностическое значение – 90% (95% ДИ 59,58–98,21%), точность – 84,21% (95% ДИ 68,06–93,03%).

На рис. 1–3 представлены микрофотографии гистологического (архив Л.А. Шестаковой) и цитологического исследований (архив О.В. Сеницыной); на рис. 4 – микрофотографии ИГХ- и ИЦХ-исследований.

Обсуждение

В настоящее время не существует общепризнанного определения ХЭ, а также «золотого стандарта» или универсальных критериев диагностики [6–8]. Отсутствие консенсуса может объяснить высокую вариабельность эпидемиологических

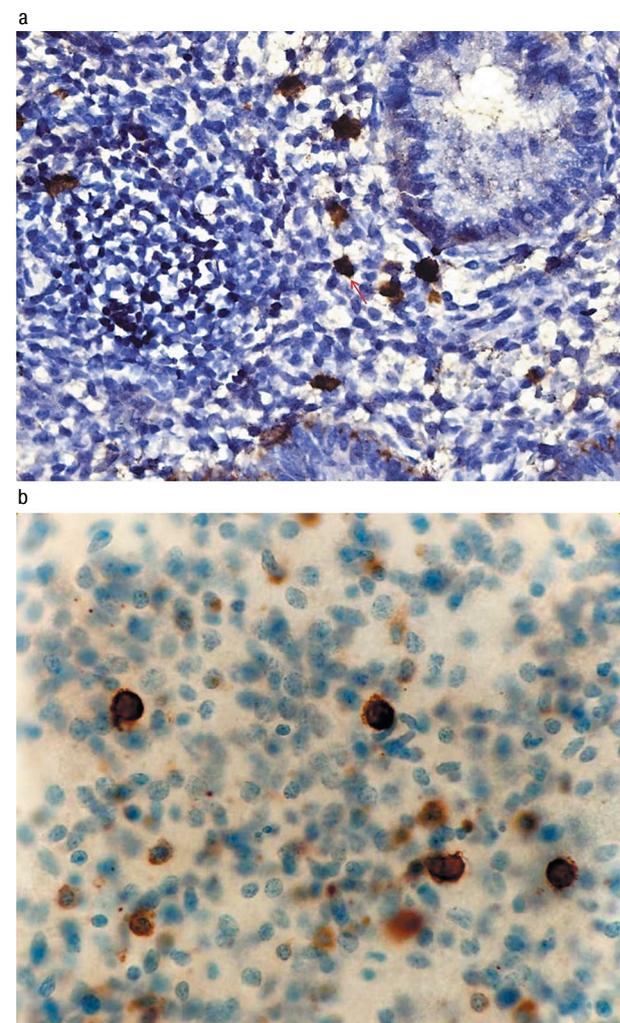
Рис. 3. Перигландулярный фиброз (гистологическое/цитологическое исследование).**Fig. 3. Periglandular fibrosis (histological/cytological examination).**

данных о ХЭ в исследованиях, где использовался как один и тот же диагностический метод, так и различные диагностические подходы.

В рамках поперечного обсервационного исследования с участием 262 международных экспертов выявлен широкий спектр недостатков в осведомленности по вопросам понимания патофизиологии, методологии/методов, позволяющих диагностировать ХЭ [6].

Многими исследователями подчеркивается диагностическая значимость гистологического метода диагностики, о чем свидетельствует большинство публикаций в отечественной и зарубежной литературе. В российской науке распространена позиция о существовании как «полного» симптомокомплекса ХЭ, где отмечена развернутая картина заболевания (воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов и плазмочитов; фиброз стромы; склероз стенок спиральных артерий), так и «неполной» картины ХЭ, характеризующейся наличием только воспалительных инфильтратов, как правило, при непродолжительном характере процесса [9].

Однако при использовании обычного окрашивания гематоксилином и эозином зачастую даже опытному морфологу бывает трудно отличить ПК от моноцитов и фибробластов стромы, поэтому вопрос о точности диагностики остается достаточно субъективным [7]. Обнаружено, что ИГХ-окрашивание на CD138 улучшает чувствительность и точность идентификации ПК [9, 10]. Однако нет консенсуса, какое

Рис. 4. Экспрессия CD138 (иммуногистохимическое/иммуноцитохимическое исследование).**Fig. 4. Expression of CD138 (immunohistochemical/immunocytochemical studies).**

количество ПК достаточно для постановки диагноза. В метаанализе с участием 1879 женщин отмечено, что два критерия (≥ 1 ПК на срез и ≥ 5 ПК в поле высокой мощности) использовались исследователями чаще всего [10], однако в каждом из представленных случаев не исключен риск гиподиагностики.

Ряд авторов отмечают, что у пациенток с непродолжительным анамнезом ХЭ иммуногистохимически экспрессировались антитела к CD138, в то время как у женщин с длительно существующим ХЭ, выраженным фиброзом стромы в сочетании с бесплодием данный маркер экспрессировался лишь в отдельных ПК или практически не выявлялся [11]. Важно отметить, что ХЭ может возникать по всему эндометрию или ограничиваться локальным участком, таким образом, место забора материала и количество собранной ткани могут повлиять на идентификацию ПК. Многими авторами неоднократно упоминалось о влиянии ХЭ на восприимчивость эндометрия, имплантацию эмбриона и течение нормальной беременности [8–14].

С 1985–1998 гг. разные группы исследователей предлагают использовать цитологическое исследование эндометрия как альтернативу гистологическому [15]. К преимуществам метода относят более низкую стоимость, достаточно

высокую согласованность между наблюдателями [16, 17], возможность одномоментного исследования микробиома и рецептивности эндометрия, что чрезвычайно актуально в программах ВРТ. В 2007 г. проведено исследование с участием 917 женщин, где оценивалась корреляция между цитологическим и гистологическим методами в диагностике патологии эндометрия. Полная согласованность достигнута в 519 (57%) случаях, при этом чувствительность цитологического метода составила 96%, специфичность – 98%, прогностическая ценность положительного результата – 86%, прогностическая ценность отрицательного результата – 99%. Авторы пришли к выводу, что цитологическое исследование эндометрия может быть эффективным методом диагностики [18]. Подобную корреляцию данных проводили и для ИЦХ-, и для ИГХ-исследования, где авторами также отмечена высокая согласованность результатов, варьирующая от 61 до 92% [17].

Насколько нам известно, текущее исследование является первым по сравнению данных цитологического, ИЦХ-исследования и гистологического, ИГХ-исследования в контексте изучения проблемы ХЭ и его ассоциации с нишей рубца на матке после операции КС. Ограничениями исследования являются небольшая выборка пациенток, а также выполнение гистологического исследования различными врачами-патологоанатомами.

Заключение

Вторичное бесплодие у пациенток с застойным содержимым в проекции ниши рубца на матке после КС может быть ассоциировано с ХЭ. Цитологическое исследование эндометрия в сочетании с иммуноцитохимией кажется перспективным методом лабораторной оценки ХЭ, учитывая высокую корреляцию с данными гистологического и ИГХ-исследования.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.А. Курцер – концепция и дизайн исследования, редактирование; Н.М. Егикян – концепция и дизайн исследования, редактирование; Н.А. Савельева – обзор публикаций по теме, сбор и обработка материала, статистическое исследование, написание текста, концепция и дизайн исследования, редактирование; О.В. Синицына – лабораторное исследование, архивирование фотоматериалов, концепция и дизайн исследования, редактирование; Л.А. Шестакова – лабораторное исследование, архивирование фотоматериалов, концепция и дизайн исследования, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. MA Kurtser – research team leader; NM Egikyan – text editing; NA Savelyeva – literature review, statistical research, writing the text; OV Sinitsyna – laboratory research; LA Shestakova – laboratory research.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Доступность данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Data availability. Data supporting the findings of this study are available upon request from the corresponding author, subject to approval by the lead investigator.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№190 от 18.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of (№190, 18.11.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Wang L, Yao W, Tang X, et al. Fertility outcomes of IVF/ICSI after Caesarean section: a cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(5):719-28. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.12.004
- Курцер М.А., Егикян Н.М., Савельева Н.А., и др. Сравнительная характеристика вагинального и эндометриального микробиома у пациенток с вторичным бесплодием, ассоциированным с нишей рубца на матке после кесарева сечения. *Гинекология*. 2021;23(6):499-503 [Kurtser MA, Egikyan NM, Savelyeva NA, et al. Comparative characteristics of the vaginal and endometrial microbiome in patients with secondary infertility associated with a uterine scar niche after cesarean section. *Gynecology*. 2021;23(6):499-503 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.6.201300
- Курцер М.А., Егикян Н.М., Савельева Н.А., и др. Вторичное бесплодие, ассоциированное с нишей рубца на матке после кесарева сечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):95-101 [Kurtser MA, Egikyan NM, Savelyeva NA, et al. Secondary infertility associated with a uterine niche after cesarean section. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020;19(5):95-101 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5-95-101
- Курцер М.А., Егикян Н.М., Савельева Н.А., и др. Оптимизация предгравидарной тактики ведения пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2021;12:68-75 [Kurtser MA, Egikyan NM, Savelyeva NA, et al. Optimization of pregravid management of patients with cesarean scar defect. *Obstetrics and gynecology*. 2021;12:68-75 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.12.68-75
- Disep B, Innes BA, Cochrane HR, et al. Immunohistochemical characterization of endometrial leukocytes in endometritis. *Histopathology*. 2004;45(6):625-32. DOI:10.1111/j.1365-2559.2004.02052.x
- Margulies SL, Flores V, Parkash V, et al. Chronic endometritis: A prevalent yet poorly understood entity. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021. DOI:10.1002/ijgo.13962
- Espinós JJ, Fabregues F, Fontes J, et al. Impact of chronic endometritis in infertility: a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(5):939-51. DOI:10.1016/j.rbmo.2021.02.003
- Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-60. DOI:10.1111/jog.13937
- Сухих Г.Т., Шуршаллина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Sukhikh GT, Shurshalina AV. Khronicheskii endometrit: Rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
- Huang W, Liu B, He Y, et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2020;140:103146. DOI:10.1016/j.jri.2020.103146
- Савельева Г.М., Михалев С.А., Коноплянников А.Г., и др. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки.

- Клиническая практика.* 2018;9(2):36-41 [Savelyeva GM, Mikhalev SA, Konoplyannikov AG, et al. Chronic endometritis is an indication for the pregravid preparation. *Journal of Clinical Practice.* 2018;9(2):36-41 (in Russian)]. DOI:10.17816/clinpract09236-41
12. Li Y, Yu S, Huang C, et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril.* 2020;113(1):187-96.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.09.001.49
13. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13-22. DOI:10.1111/aji.12438
14. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2897-911. DOI:10.1007/s10815-020-01955-8
15. Oud PS, Henderik JB, Beck HL, et al. Flow cytometric analysis and sorting of human endometrial cells after immunocytochemical labeling for cytokeratin using a monoclonal antibody. *Cytometry.* 1985;6(2):159-64. DOI:10.1002/cyto.990060212
16. Papaefthimiou M, Symiakaki H, Mentzelopoulou P, et al. P. Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis of endometrial lesions utilizing liquid-based cytology. *Cancer.* 2005;105(2):56-64. DOI:10.1002/cncr.21025
17. Yang X, Ma K, Chen R, et al. Immunocytochemical examination of PTEN and Ki-67 for endometrial carcinoma using thin-layer endometrial preparations. *Biocell.* 2021;45(4):923-32.
18. Buccoliero AM, Gheri CF, Castiglione F, et al. Liquid-based endometrial cytology: cyto-histological correlation in a population of 917 women. *Cytopathology.* 2007;18(4):241-9. DOI:10.1111/j.1365-2303.2007.00463.x

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Прогнозирование рецидива миомы матки после проведения селективной эмболизации маточных артерий

М.А. Тимченко^{✉1}, Т.А. Кузнецова², Т.И. Морозова², М.Г. Николаева^{2,3}

¹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД Медицина», Барнаул, Россия;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;

³Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Барнаул, Россия

Аннотация

Цель. Установить клиничко-anamnestические предикторы рецидива роста миоматозных узлов после проведения селективной эмболизации маточных артерий (с-ЭМА).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое лонгитюдное ретроспективное когортное исследование, включившее 366 женщин с симптомной миомой матки после проведения с-ЭМА, за период 2013–2017 гг. Контрольная группа – 315 пациенток после проведения с-ЭМА с полной редукцией кровотока и стойкой ремиссией в течение 3 лет. Основная группа – 51 наблюдение в случае восстановления клинических симптомов и кровотока после зарегистрированной по данным ультразвукового исследования полной редукции и купирования клинической симптоматики в период более 2 лет. Медиана возраста пациенток контрольной группы составила 40 лет (95% доверительный интервал – 95% ДИ 39,0–41,1), основной – 42 года (95% ДИ 39,0–43,0). В группах сравнения проведен анализ 103 потенциальных факторов риска рецидива миомы матки после проведения с-ЭМА. Для анализа взаимосвязи между рецидивом роста миомы матки и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым выбыванием признака.

Результаты. Установлены статистически значимые факторы риска рецидива миомы матки после проведения с-ЭМА: индекс массы тела (ИМТ) <22,3 (отношение шансов – ОШ 4,03), предшествующие обильные менструальные кровотечения (ОШ 3,56), предшествующая гормональная терапия (ОШ 3,06), гипертоническая болезнь (ОШ 2,58), хронический цистит (ОШ 2,18), диспареуния (ОШ 2,22), конгломерат, включающий 2–3 миоматозных узла (ОШ 1,79), локализация миоматозного узла на ребре матки (ОШ 2,24). Использование логит-модели с включением указанных признаков позволяет прогнозировать рецидив роста миомы матки после проведения с-ЭМА в 78,8% случаев (95% ДИ 0,76–0,83; $p < 0,0001$).

Заключение. Установление на этапе предоперационного консультирования пациенток с симптомной миомой матки сочетания ИМТ <22,3, предшествующих обильных менструальных кровотечений и предшествующей гормональной терапии предполагает отказ от проведения с-ЭМА в пользу альтернативного метода лечения.

Ключевые слова: симптомная миома матки, селективная эмболизация маточных артерий, прогнозирование рецидива, гормонотерапия

Для цитирования: Тимченко М.А., Кузнецова Т.А., Морозова Т.И., Николаева М.Г. Прогнозирование рецидива миомы матки после проведения селективной эмболизации маточных артерий. Гинекология. 2022;24(2):95–100. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201279

ORIGINAL ARTICLE

Predicting recurrence of uterine myoma after carrying out a selective uterine arteries embolization

Marina A. Timchenko^{✉1}, Tatiana A. Kuznetsova², Tatyana I. Morozova², Mariya G. Nikolaeva^{2,3}

¹Clinical Hospital “RZD-Medicina”, Barnaul, Russia;

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

³Altai Branch of National Medical Research Center of Hematology, Barnaul, Russia

Abstract

Aim. To establish clinic and anamnestic predictors for recurrence of uterine myomas growth after carrying out a selective uterine arteries embolization (s-UAE).

Materials and methods. The one-center longitudinal retrospective cohort study including 366 women with symptomatic uterine myoma, after carrying out s-UAE at 2013–2017. The Control group – 315 patients after s-UAE with absolute reduction of blood-circulation and strong remission for 3 years. The main group – 51 cases of restoration of clinical symptoms and blood-groove after ultrasonography registered absolute reduction and knocking over of clinical symptoms more than two years period. The median of age of control group patients has made 40 years (95% confidence interval – 95% CI 39.0–41.1), the main – 42 years (95% CI 39.0–43.0). In group of comparison it is carried out the analysis of 103 potential risk factors for uterine myomas relapse after s-EMA. For the correlation between uterine myomas relapse and subset quantitative and qualitative signs the model of the logistic regressions was used with a step-by-step elimination of a sign.

Results. Statistically significant risk factors for recurrence of uterine myomas after s-EMA are established: body mass index (BMI) <22,3 (odds ratio – OR 4.03); previous plentiful menstrual bleedings (OR 3.56); the previous hormonal therapy (OR 3.06); hypertension (OR 2.58); chronic cystitis (OR 2.18); dyspareunia (OR 2.22); the conglomerate including 2–3 uterine myomas (OR 1.79); an edge localization of uterine myomas (OR 2.24). Use a logit-models, with inclusion of these specific signs allows to predict uterine myomas growth recurrence after s-EMA in 78.8% cases (95% CI 0.76–0.83; $p < 0.0001$).

Conclusion. At preoperative consultation stage to patients with symptomatic uterine myoma establishment a combination of criteria "body mass index" (BMI) <22.3, previous plentiful menstrual bleedings and previous hormonal therapy, assumes to refuse carrying out s-EMA in advantage alternative method of treatment.

Keywords: symptomatic uterine myoma, selective uterine arteries embolization, relapse forecasting, hormone therapy

For citation: Timchenko MA, Kuznetsova TA, Morozova TI, Nikolaeva MG. Predicting recurrence of uterine myoma after carrying out a selective uterine arteries embolization. Gynecology. 2022;24(2):95–100. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201279

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Тимченко Марина Алексеевна** – врач акушер-гинеколог, зав. отд-нием гинекологии ЧУЗ «КБ «РЖД Медицина». E-mail: timsch@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6299-0255

✉ **Marina A. Timchenko** – Gynecologist, Clinical Hospital “RZD-Medicina”. E-mail: timsch@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6299-0255

Введение

Лейомиомы, или миомы, – это доброкачественные фиброзные опухоли с распространенностью 25–70% в популяции женщин репродуктивного возраста [1]. Лейомиомы в половине случаев бессимптомны, в половине – могут вызывать тазовую боль, инфертильность, обильные менструальные кровотечения (ОМК) и снижение качества жизни [2]. На современном этапе спектр лечебных мероприятий, применяемых у больных с миомой матки, достаточно широк и направлен на сохранение органа, восстановление фертильности и предупреждение рецидива роста узлов. Выбор метода лечения лейомиомы матки определяется с учетом локализации миоматозных узлов, возраста пациентки, необходимости сохранить репродуктивную функцию и ряда других факторов [3]. При этом риск рецидива роста миоматозных узлов, как правило, не является определяющим в выборе метода терапии.

С целью оценки рецидива роста лейомиомы матки после лечения различными методами американскими учеными в 2018 г. проведено беспрецедентное исследование по числу включенных пациенток ($n=107\ 844$). При оценке частоты рецидивов в первые 12 мес наименьшая частота определена для лапароскопической консервативной миомэктомии – 4,2%; за ней следовала эмболизация маточных артерий (ЭМА) – 7,0%; наибольшую частоту рецидивов показала гистероскопическая миомэктомиа – 12,4% ($p<0,001$). А кумулятивный 5-летний риск рецидива миомы матки после заявленных методов составил 20, 24 и 33% соответственно [4].

Также имеется ряд работ, направленных на исследование факторов риска рецидива роста миоматозных узлов. Так, например, в своем метаанализе X. Ming и соавт. (2020 г.) показали, что основным фактором риска реинтервенции после миомэктомии лапароскопическим доступом является количество удаляемых миоматозных узлов более 5 [5]. Группа ученых из Китая в качестве фактора, определяющего высокий риск рецидива роста миоматозных узлов после ЭМА, определила только высокий индекс васкуляризации узла перед вмешательством [6]. Ряд исследований направлен на поиск молекулярно-генетических маркеров, определяющих риск рецидива миоматозного роста [7–9].

Предполагается, что определение доступных предикторов, позволяющих прогнозировать риск развития рецидива роста миоматозных узлов перед выбором метода терапии, позволит осуществлять консультирование и персонализированный подход к выбору метода лечения – селективная ЭМА (с-ЭМА) или ее альтернатива.

Цель исследования – установить клинико-анамнестические предикторы рецидива роста миоматозных узлов после проведения с-ЭМА.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое лонгитюдное ретроспективное когортное исследование, включившее 366 женщин с сим-

птомной миомой матки после проведения с-ЭМА, за период 2013–2017 гг. в гинекологическом отделении «Клинической больницы “РЖД Медицина” г. Барнаула (КБ). У 315 пациенток после проведения с-ЭМА в течение 3 лет и более отмечались полная редукция кровотока и стойкая ремиссия (контрольная группа). В 51 наблюдении отмечалось восстановление клинических симптомов и кровотока после зарегистрированной по данным ультразвукового исследования (УЗИ) полной редукции кровотока и купирования клинической симптоматики в период более 2 лет (основная группа). Медиана (Me) возраста пациенток контрольной группы составила 40 лет (95% доверительный интервал – 95% ДИ 39,0–41,1), основной – 42 года (95% ДИ 39,0–43,0).

В группах сравнения проведен анализ потенциальных факторов риска рецидива миомы матки после проведения с-ЭМА в выделенных параметрах: общие данные, акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующая соматическая патология, особенности течения заболевания и методы терапевтического воздействия, проводимые ранее, перед принятием решения о выборе хирургического метода лечения.

Наряду с клинико-анамнестическими методами исследования комплекс обследования включал эхографическое обследование, доплерометрию, цветное доплеровское картирование (ЦДК) органов малого таза, гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки, кольпоскопическое и онкоцитологическое исследование шейки матки.

Всего проанализировано 103 потенциальных фактора риска. С-ЭМА проводилась по стандартной методике Сельдингера трансфemorальным доступом с помощью гидрофильных проводников и системы катетеров, позволяющих проводить как с-ЭМА, так и суперселективную ЭМА. Использовались сертифицированные биосовместимые и нерассасывающиеся калиброванные эмболизирующие микросферы Embosphere (Merit Medical Systems, Inc, USA) с диапазоном размера от 120 до 1200 мкм. Подбор определенного размера частиц определялся интервенционным рентгенологом в зависимости от диаметра сосудов миоматозных узлов. Гидрофильная поверхность и сферическая форма микросфер Embosphere предотвращали агрегацию в просвете катетера и сосудов, а клеточно-адгезивные свойства обеспечивали полную и длительную механическую окклюзию сосудов [10].

Проведение исследования было одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол №8 от 25.10.2019.

Статистические методы. Нормальность распределения вариационных рядов проводилась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера.

Кузнецова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: ta.kuznecova@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3229-2960

Морозова Татьяна Игоревна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: med.morti@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1470-5792

Николаева Мария Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ, ст. науч. сотр. Алтайского филиала ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: nikolmg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9459-5698

Tatiana A. Kuznetsova – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: ta.kuznecova@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3229-2960

Tatiana I. Morozova – Medical Resident, Altai State Medical University. E-mail: med.morti@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1470-5792

Mariya G. Nikolaeva – D. Sci. (Med.), Prof., Altai State Medical University, Altai Branch of National Medical Research Center of Hematology. E-mail: nikolmg@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9459-5698

Таблица 1. Результаты анализа по оценке значимости факторов риска развития рецидива миомы матки в зоне проведения с-ЭМА
Table 1. The results of the analysis based on the significance of risk factors for the recurrences of uterine fibroids in s-UAE area

Анализируемый фактор	Контрольная группа (n=315), %	Основная группа (n=51), %	Статистические показатели		
			ОШ	p	95% ДИ
ИМТ<22,3	23,2	54,9	4,03	0,0001	2,19–7,43
Предшествующие ОМК	68,6	37,8	3,56	0,0001	1,89–6,72
Любая предшествующая гормональная терапия	9,8	25,5	3,06	0,0022	1,50–6,51
Гормональная терапия улипристала ацетатом	5,1	13,7	2,97	0,0235	1,16–7,63
Гормональная терапия комбинированными гормональными контрацептивами	7,8	2,2	3,74	0,0410	1,10–13,28
Гормональная терапия аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона	2,5	3,9	1,57	0,5774	0,32–7,59
Гипертоническая болезнь	2,2	9,8	2,58	0,0090	1,45–15,70
Локализация миоматозного узла на ребре матки	11,7	23,5	2,24	0,0025	1,11–4,81
Диспареуния	0	3,9	2,22	0,0260	1,51–∞
Хронический цистит	9,2	19,6	2,18	0,0290	1,10–5,29
Конгломерат, включающий 2–3 миоматозных узла	31,1	45,1	1,79	0,0485	1,02–3,27

Количественные данные (лабораторные показатели, результаты доплерометрического исследования и др.) представлены в виде Me, 95% ДИ и интерквартильного размаха [25 и 75-й перцентили]. Для сравнения рядов данных использовались непараметрические методы. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком (рецидив роста миомы матки, требующий оказания медицинской помощи) и подмножеством количественных и качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым выбыванием признака. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии (β), достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента (p), оценкой показателя согласия (Concordant) – фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, а также результатами ROC-анализа с оценкой численного показателя площади под ROC-кривой – AUC (area under the curve), которые отражают качество модели логистической регрессии [11]. Использовался пакет статистического программного обеспечения MedCalc, версия 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Результаты

При проведении анализа установлено, что из 103 потенциальных факторов риска рецидива роста миоматозных узлов после проведения с-ЭМА статистическая значимость установлена относительно следующих параметров: индекс массы тела (ИМТ) $< 22,3$, предшествующие ОМК, предшествующая гормональная терапия, гипертоническая болезнь, хронический цистит, диспареуния, конгломерат, включающий 2–3 миоматозных узла, локализация миоматозного узла на ребре матки. Данные признаки представлены в табл. 1 в порядке уменьшения их прогностической значимости.

При рассмотрении традиционных предикторов рецидива роста миоматозных узлов в группах сравнения мы не получили статистических различий. Так, например, медиана объема миоматозных узлов перед проведением с-ЭМА в группе контроля составила 136 см^3 (95% ДИ 127,0–150,2) против 134 см^3 (95% ДИ 111,2–165,7) в группе с рецидивом роста, что не имело достоверной разницы ($p=0,4262$). По данным ЦДК показатели индекса резистентности (ИР) в интранодулярных сосудах составили 0,57 и 0,58 ($p=0,8783$), в сосудах по периферии узлов – 0,61 и 0,059 ($p=0,9891$) в основной и контрольной группах соответственно.

Таблица 2. Результаты логит-регрессии по оценке значимости факторов риска рецидива миомы матки в зоне проведения с-ЭМА
Table 2. The results of the logit-regression based on the significance of risk factors for the recurrence of uterine fibroids in s-UAE area

Переменная	Коэффициент β	p	Скорректированное ОШ
Свободный член	0,2675	–	–
ОМК (предшествующие)	1,9969	0,0095	7,3667
ИМТ<22,3	1,2225	0,0002	3,3957
Гормональная терапия (предшествующий прием улипристала ацетата и/или комбинированных гормональных контрацептивов)	0,95505	0,0095	2,5988
Процент конкордации 86,74%			
Chi-squared 53,89; $p < 0,0001$			
AUC 0,79; 95% ДИ 0,76–0,83			

Получению критического уровня ИМТ предшествовал анализ сопряженности различных показателей массы тела с развитием рецидива миомы матки. Определено, что медиана показателя ИМТ в контрольной группе составила 24,7 (95% ДИ 24,0–25,7), что значительно больше, чем в основной группе – Me 22,7 (95% ДИ 21,9–23,7). При проведении ROC-анализа получен порог отсечки показателя ИМТ: $\leq 22,3$ (AUC 0,689; 95% ДИ 0,62–0,70; $p < 0,0001$). Под ОМК мы понимали чрезмерную менструальную кровопотерю длительностью дольше 8 дней. Несмотря на то что данный симптом был характерен для основной группы, частота развития постгеморрагической анемии была сопоставима в группах сравнения: 14 (27,5%) – в основной и 70 (22,2%) – в группе контроля (ОШ 1,32; 95% ДИ 0,68–2,59; $p=0,4246$). При более детальном изучении использованных методов гормональной терапии у пациенток с рецидивом миомы матки определено, что в 50% случаев женщины использовали улипристала ацетат (5 мг); 25% – аналог гонадотропин-рилизинг-гормона и 25% – комбинированные гормональные препараты.

Число влияющих факторов, представленных в табл. 1, соответствует максимально допустимому количеству анализируемых признаков ($n=8$) для построения модели логистической регрессии. При включении статистически значимых факторов риска в модель логистической регрессии с пошаговым выбыванием признака свою статистическую

значимость сохранили 3 клинических параметра: показатель ИМТ < 22,3; предшествующие ОМК и предшествующая гормональная терапия (табл. 2). При этом сочетание представленных признаков позволяет прогнозировать рецидив роста миомы матки после проведения с-ЭМА в 78,8% случаев (95% ДИ 0,76–0,83; $p < 0,0001$).

В качестве клинического наблюдения предлагаем к рассмотрению два случая.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Г.Ю.С., 29 лет, обратилась в КБ в 2015 г. с жалобами на обильные и длительные (до 10 дней) менструальные кровотечения, часто рецидивирующий цистит, диспареунию, тянущие боли внизу живота и области поясницы за 7–10 дней до начала месячных.

Объективно: пациентка нормостенического телосложения. Рост 170 см, масса тела 60 кг, ИМТ 20,6. Менархе с 14 лет, установились сразу, до родов цикл регулярный, через 28–30 дней по 3–4 дня. С 22 лет состоит на диспансерном учете у гинеколога с диагнозом: миома матки небольших размеров (тип 4). Лейомиома диагностирована при УЗИ, клинические симптомы заболевания отсутствовали. Беременность в анамнезе одна (в 26 лет), спонтанная, закончилась срочными родами путем кесарева сечения по причине перенашивания беременности и незрелости родовых путей. Через год после родоразрешения (27 лет) отмечает появление вышеуказанных жалоб. Участковым врачом-гинекологом рекомендована терапия улипристала ацетатом по 5 мг 1 раз в день в течение 3 мес. По окончании курса терапии отмечает уменьшение числа дней и объема менструальных выделений, снижение интенсивности болевого синдрома. Период клинической ремиссии составил 15 мес.

В 29 лет при обследовании в КБ по данным УЗИ размеры матки 82×84×101 (мм), объем 363,6 см³, локализация миоматозных узлов по задней стенке и левому ребру. Отмечается усиленная перфузия миометрия. Типы узлов: 0, 1, 6. Размеры узлов: узел типа 0 – 30×27×24 мм (объем 10,2 см³), узел типа 1 – 22×25×27 мм (объем 7,7 см³), узел типа 6 – 50×46×45 мм (объем 54,1 см³). По данным ЦДК смешанный кровоток во всех отделах узлов с ИР 0,48–0,50. Принимая во внимание клинические проявления и данные УЗИ, в 2015 г. выполнена с-ЭМА.

Контрольное УЗИ проводилось через 10 дней, 1, 6 и 12 мес – отмечались полная редукция кровотока, снижение объема матки и узлов, клинические симптомы купированы в течение 3 мес, произошли самостоятельная экспульсия узла типа 0 в течение 3-го месяца после ЭМА и транслокация узла типа 1 в узел типа 3. Размеры через 12 мес: матка 65×67×68 мм, объем 154,8 см³, узел типа 3 – 15×16×13 мм (объем 1,6 см³), узел типа 6 – 32×30×27 мм (объем 13,5 см³). По данным ЦДК кровоток интранодулярно и по периферии узлов не регистрировался.

В 2018 г. пациентка повторно обратилась в КБ с возобновившимися жалобами на обильные и длительные (до 10 дней) менструальные кровотечения, часто рецидивирующий цистит, диспареунию, тянущие боли внизу живота и области поясницы за 7–10 дней до начала месячных. По данным УЗИ: тело матки размерами 92×94×90 мм, объем 428,9 см³, локализация миоматозных узлов: по задней стенке узел типа 5 – 56×60×49 мм, объем 86,1 см³, левому ребру типа 6 – 50×49×60 мм, объем 76,8 см³. По данным ЦДК – активный кровоток во всех отделах узлов с ИР 0,42. Отмечается усиленная перфузия миометрия. Выполнена миомэктомия.

В 2019 и 2020 г. – динамическое наблюдение за пациенткой. Клинических жалоб не предъявляет. По данным УЗИ

(2020 г.) тело матки размерами 62×50×48 мм, объем 82,1 см³, без патологических образований.

Вывод. В 2015 г. на этапе принятия решения о выборе метода терапии симптомной миомы матки у пациентки определялись все прогностические критерии рецидива миомы в случае выбора метода с-ЭМА: ИМТ 20,6, предшествующие ОМК и предшествующая гормональная терапия улипристала ацетатом, что прогнозировало риск рецидива на 78,8%.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К.Е.В., 38 лет, обратилась в КБ в 2016 г. с жалобами на регулярные обильные длительные (до 9 дней) менструальные кровотечения, частые позывы к мочеиспусканию, периодические боли ноющего характера внизу живота, снижение гемоглобина до 100 г/л.

Объективно: пациентка нормостенического телосложения. Рост 168 см, масса тела 54 кг, ИМТ 19,3. Менархе с 13 лет, установились сразу, до родов цикл регулярный, через 28–30 дней по 3–4 дня. Беременностей в анамнезе две: 1-я в 24 года, спонтанная, закончилась срочными родами без осложнений; 2-я в возрасте 27 лет, закончилась медицинским абортom в сроке 10 нед без осложнений. Через год после медицинского аборта в возрасте 28 лет выявлена миома матки небольших размеров (диаметр узлов до 15 мм), без клинической симптоматики. Проводилось динамическое наблюдение. С целью контрацепции принимала в течение последних 7 лет комбинированные гормональные контрацептивы, на фоне приема отмечался постепенный рост узлов, в течение последних 6 мес регистрируется появление вышеуказанных жалоб с постепенным ухудшением. По УЗИ гениталий: тело матки размерами 89×78×101 мм, объемом 366,6 см³, по задней стенке узел 2–5-го типа по FIGO 65×70×58 мм, объем 138 см³, с активным кровотоком по всему срезу с ИР 0,53. После дообследования и исключения противопоказаний пациентке в 2016 г. проведена с-ЭМА.

В течение 2 лет проводилось динамическое наблюдение, по данным УЗИ гениталий в 2018 г. – тело матки размерами 67×70×62, объемом 152 см³, по задней стенке узел типа 4 размером 24×24×28 мм, объемом 8,4 см³, без кровотока при ЦДК, с кальцинированной капсулой. Клинические симптомы купированы в течение 2 мес. Пациентка обратилась в КБ в 2020 г. в связи с рецидивом клинических симптомов (ОМК, боли внизу живота). По данным УЗИ гениталий – тело матки размерами 88×69×82 мм, объемом 260,4 см³, по задней стенке узел 2–5-го типа по FIGO размерами 40×39×58 мм, объемом 47,3 см³, с активным кровотоком по всему срезу с ИР 0,38. Проведено оперативное лечение в объеме миомэктомии (экспресс-биопсия и окончательное патологоанатомическое исследование – пролиферирующая лейомиома). При динамическом наблюдении в течение года клинических симптомов не отмечено, по данным УЗИ гениталий от 2021 г. – тело матки размерами 52×60×54 мм, объемом 91 см³, без патологических образований в структуре.

Вывод. В 2016 г. на этапе принятия решения о выборе метода терапии симптомной миомы матки у пациентки определялись все прогностические критерии рецидива миомы матки в случае выбора метода с-ЭМА: ИМТ 19,7, предшествующие ОМК и предшествующая гормональная терапия комбинированными гормональными контрацептивами, что прогнозировало риск рецидива на 78,8%.

Обсуждение

Задача нашего исследования заключалась в том, чтобы на достаточном клиническом материале определить критерии, позволяющие практическому врачу акушеру-гинекологу без

дополнительных высокотехнологичных методов исследования и экономических затрат выделить когорту пациенток, которым требуется дополнительное консультирование и, возможно, дообследование перед выбором хирургического метода лечения миомы матки. Несмотря на высокую теоретическую информативность, ряд методов прогнозирования рецидива миомы матки, основанных на предоперационном генетическом тестировании пациентов, трудоемок и мало доступен [12–14]. Результаты работ патоморфологов, свидетельствующие о наличии специфических маркеров миоматозного роста в материале после гистерэктомии, лишь подтверждают правильность клинического выбора метода лечения миомы матки и не могут служить аргументом, определяющим тактику на предоперационном этапе [15, 16].

С другой стороны, существует ряд работ, предлагающих модели прогнозирования и описывающих клинический статус пациентки с рецидивом роста миоматозных узлов. Интернациональная команда ученых в метаанализе (2017 г.), направленном на изучение эпидемиологии и предполагаемых факторов риска миомы матки, показали, что единственный значимый фактор риска – негроидная раса. Для подтверждения значимости дополнительно выделенных 11 факторов, включая гипертензию, ОМК и др., требуется проведение более крупных исследований [17]. Ученые из Кореи в работе, направленной на изучение эффективности процедуры с-ЭМА, определили, что только субмукозная локализация лейомиомы является статистически значимой переменной (относительный риск 7,69), определяющей терапевтический эффект [18]. В ретроспективном исследовании, объединившем 4629 пациенток после проведенной ЭМА и включившем анализ факторов риска рецидива миомы матки, показано, что предшествующая анемия, ОМК и боли в животе и тазовой области увеличивали риск повторного вмешательства [19]. При этом группа ученых из Бразилии в экспериментальном исследовании обнаружили умеренную корреляцию между экспрессией маркера Ki-67 в лейомиомах матки и выраженностью анемии, уровнем боли и кровотечением у пациенток с симптомной миомой матки. Чем выше экспрессия маркера Ki-67, тем выше интенсивность этих клинических параметров [20]. Результаты представленных выше исследований не противоречат нашим данным.

Относительно терапевтической эффективности гормонотерапии миомы матки единого мнения нет. Объясняется это неоднозначной картиной фиброза при различных лейомиомах матки после гормонального лечения [21]. В систематическом обзоре исследователей из США представлен всесторонний и критический взгляд на терапевтические методы лечения миомы матки с выводом о том, что лечение симптомной лейомиомы матки должно быть индивидуально адаптировано к симптомам пациентки, ее репродуктивным планам, возрасту и локализации лейомиомы [22].

Принимая во внимание неоднозначность и эволюцию взглядов на патогенез лейомиомы и роль биологических маркеров, определяющих рост миоматозных узлов и разрушение внеклеточного матрикса, отмечается, что основным инструментом практикующего врача акушера-гинеколога остается клиническая картина заболевания, которая и определяет тактику и метод лечебного вмешательства.

Заключение

Установление сочетания у пациентки 3 критериев (ИМТ < 22,3; предшествующие ОМК; предшествующая гормональная терапия комбинированными гормональными контрацептивами и/или улипристала ацетатом) на этапе предоперационного консультирования пациенток с сим-

птомной миомой матки предполагает отказ от проведения с-ЭМА в пользу альтернативного метода лечения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. М.А. Тимченко – анализ научного материала, написание текста рукописи, составление резюме; Т.А. Кузнецова – анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи; Т.И. Морозова – работа с первичной документацией, статистическая обработка данных, подготовка списка литературы; М.Г. Николаева – идея проекта исследования, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи, одобрение в печать.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. MA Timchenko – analysis of scientific content, writing the text of the manuscript, preparation of the abstract; TA Kuznetsova – analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article; TI Morozova – processing of source documentation, statistical analysis of the data, preparation of the references; MG Nikolaeva – the concept of the study project, development of the article design, scientific editing of the article, approval for print.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№8 от 25.10.2019).

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of (№8, 25.10.2019).

Литература/References

- Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update.* 2014;20:309-33.
- McKinnon W, Middleton LJ, Cheed V, et al. FEMME Collaborative Group. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med.* 2020;383(5):440-51. DOI:10.1056/NEJMoa1914735
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. *Проблемы репродукции.* 2018;24(S6):605-49 [Adamjan LV, Andreeva EN, Artyumuk NV, et al. Mioma matki: diagnostika, lechenie i reabilitacija. *Problemy reprodukcii.* 2018;24(S6):605-49 (in Russian)].
- Davis MR, Soliman AM, Castelli-Haley J, et al. Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids. *J Women's Health.* 2018;27(10):1204-14. DOI:10.1089/jwh.2017.6752
- Ming X, Ran XT, Li N, et al. Risk of recurrence of uterine leiomyomas following laparoscopic myomectomy compared with open myomectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(1):235-42. DOI:10.1007/s00404-019-05399-z
- Tang Y, Chen C, Duan H, et al. Low vascularity predicts favourable outcomes in leiomyoma patients treated with uterine artery embolization. *Eur Radiol.* 2016;26(10):3571-9. DOI:10.1007/s00330-016-4223-8

7. Commandeur AE, Styer AK, Teixeira JM. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):593-615.
8. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):2-24.
9. Styer AK, Rueda BR. The epidemiology and genetics of uterine leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:3-12.
10. Siskin GP, Beck A, Schuster M, et al. Leiomyoma infarction after uterine artery embolization: a prospective randomized study comparing tris-acryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(1):58-65. DOI:10.1016/j.jvir.2007.08.034
11. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., и др. Методы статистической обработки медицинских данных. Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012 [Kochetov AG, Ljang OV, Masenko VP, et al. Metody statisticheskoy obrabotki medicinskih dannyh. Metodicheskie rekomendacii dlja ordinatorov i aspirantov medicinskih uchebnyh zavedenij, nauchnyh rabotnikov. Moscow: RKNPK, 2012 (in Russian)].
12. Чурносов М.И., Пономаренко И.В., Полоников А.В. Патент РФ №RU 2677866 «Способ прогнозирования риска развития сочетания миомы матки и аденомиоза с использованием генетических данных» [Churnosov MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV. Patent RF №RU 2677866 "Sposob prognozirovaniya riska razvitija sochetanija miomy матки i adenomioza s ispol'zovaniem geneticheskikh dannyh" (in Russian)].
13. Chuang TD, Khorram O. Cross-talk between miR-29c and transforming growth factor- β 3 is mediated by an epigenetic mechanism in leiomyoma. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1180-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.07.1324
14. Gracia M, Carmona F. Uterine myomas: clinical impact and pathophysiological bases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020. DOI:10.1016/j.ejogrb.2020.01.043
15. Aly JM, Lewis TD, Parikh T, et al. NAV3, a Tumor Suppressor Gene, Is Decreased in Uterine Leiomyoma Tissue and Cells. *Reprod Sci*. 2020;27(3):925-34. DOI:10.1007/s43032-019-00096-3
16. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, et al. Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRH α -treated and -untreated women with different uterine leiomyomas. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242246. DOI:10.1371/journal.pone.0242246
17. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-12. DOI:10.1111/1471-0528.14640
18. Chung YJ, Kang SY, Chun HJ, et al. Development of a Model for the Prediction of Treatment Response of Uterine Leiomyomas after Uterine Artery Embolization. *Int J Med Sci*. 2018;15(14):1771-7. DOI:10.7150/ijms.28687
19. Davis MR, Soliman AM, Castelli-Haley J, et al. Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids. *J Women's Heal*. 2018;27(10):1204-14. DOI:10.1089/jwh.2017.6752
20. Eulálio Filho WMN, Soares EAS, Lima MSO, et al. Evaluation of KI-67 expression in uterine leiomyoma and in healthy myometrium: a pilot study. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(12):1459-63. DOI:10.1590/1806-9282.65.12.1459
21. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, et al. Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRH α -treated and -untreated women with different uterine leiomyomas. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242246. DOI:10.1371/journal.pone.0242246
22. Lewis TD, Malik M, Britten J, et al. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2414609. DOI:10.1155/2018/2414609

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



Эффективность применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением

Н.И. Тапильская^{✉1,2}, И.Н. Сажина³, М.Д. Андреева⁴, О.В. Сорокина⁵

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³Многопрофильная клиника здоровья семьи и репродукции «Ника Спринг», Нижний Новгород, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия;

⁵ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценка влияния комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой (Дикироген®) на восстановление регулярного менструального цикла, наступление овуляции и беременности, а также оценка переносимости и удовлетворенности участниц исследования.

Материалы и методы. Проведено проспективное (n=60) многоцентровое (n=4) наблюдательное исследование по оценке эффективности комплекса Дикироген® в качестве прегравидарной подготовки у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. Режим применения препарата Дикироген® – по 1 саше 2 раза в сутки на протяжении 180 (±3) дней. Исследовалась динамика индекса массы тела, окружности талии (ОТ), выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза и яичников, проводилась оценка гирсутизма, выраженности акне (по опроснику Кука), депрессивных симптомов (по шкале Гамильтона), качества жизни (по опроснику SF36).

Результаты. В исследование были включены 60 пациенток в возрасте от 23 до 37 лет, средний возраст которых составил 30,93±3,79 года. Частота наступления беременности на фоне терапии составила 31,7%. За период наблюдения достоверно уменьшилась ОТ, снизились выраженность акне, а также количество баллов по шкале Гамильтона, увеличилось количество баллов по опроснику SF36.

Заключение. Дикироген® представляет собой крайне перспективную композицию веществ в оптимальных дозах, которые подобраны с учетом синергизма компонентов, суточной потребности, особенностей кишечного всасывания, характера питания. Его применение у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением способствует снижению массы тела, восстановлению овуляторного менструального цикла и повышению качества жизни.

Ключевые слова: нерегулярный менструальный цикл, синдром поликистозных яичников, ановуляторное бесплодие, миоинозитол, D-хиро-инозитол, Дикироген

Для цитирования: Тапильская Н.И., Сажина И.Н., Андреева М.Д., Сорокина О.В. Эффективность применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. Гинекология. 2022;24(2):101–107. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201393

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) относят к категории эндокринно-метаболических нарушений, характерных для женщин репродуктивного возраста. Частота данного заболевания составляет не менее 6–10%, а с учетом субклинических вариантов – до 20% [1]. СПЯ проявляется олиго- и аменореей, ановуляцией, гиперандрогенией, морфологическими изменениями яичников, определяемыми

при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ). В результате встречи и обмена мнениями, проведенных в Роттердаме (2003), Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) пришли к совместному заключению, что для постановки диагноза СПЯ требуется наличие по крайней мере 2 из 3 вышеперечисленных признаков [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Тапильская Наталья Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ», вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АИР им. Д.О. Отта». E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Сажина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог многопрофильной клиники здоровья семьи и репродукции «Ника Спринг». E-mail: irina-sazhina@yandex.ru

Андреева Маргарита Дарчовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ». E-mail: andreeva_md@mail.ru; ORCID 0000-0002-6524-3965

Сорокина Ольга Вячеславовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог ФГБУ «КДЦ с поликлиникой». E-mail: ov.sorok@yandex.ru

✉ **Natalya I. Tapilskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Irina N. Sazhina – Cand. Sci. (Med.), Multidisciplinary Clinic for Family Health and Reproduction “Nika Spring”. E-mail: irina-sazhina@yandex.ru

Margarita D. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University. E-mail: andreeva_md@mail.ru; ORCID 0000-0002-6524-3965

Olga V. Sorokina – Cand. Sci. (Med.), Consulting and diagnostic center with a polyclinic. E-mail: ov.sorok@yandex.ru

Clinical effect of the combination of myoinositol and D-chiroinositol in the ratio 5:1 with manganese and folic acid on female reproductive function in patients with anovulatory infertility in patients with abnormal menstrual cycles and obesity

Natalya I. Tapilskaya^{1,2}, Irina N. Sazhina³, Margarita D. Andreeva⁴, Olga V. Sorokina⁵

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Multidisciplinary clinic for family health and reproduction "Nika Spring", Nizhnij Novgorod, Russia

⁴Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁵Consulting and diagnostic center with a polyclinic, St. Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Effect of daily use of the combination of myoinositol and D-chiroinositol with manganese and folic acid (Dikirogen®) on the onset of a regular menstrual cycle, ovulation, pregnancy, tolerance and satisfaction of the study participants.

Materials and methods. The study involved 60 women aged 40 years and younger, the average age was 30,93±3,79 years. Duration of taking Dikirogen was 170±3 days, participants observation was 180±3 days. Body mass index, waist circumference (WC), ultrasound of the pelvic organs and ovaries, assessment of hirsutism (Ferryman-Gallway scale), acne severity (Cook questionnaire), depressive symptoms (Hamilton scale), quality of life (SF36 questionnaire) were performed during the study.

Results. The pregnancy rate at the end of the study was 31.7%. During the daily using of the Dikirogen®, there was a decrease in WC ($p=0,007$), the severity of acne ($p=0,002$) and the number of points on the Hamilton scale ($p=0,04$). Also there was an increase in the number of points on the SF36 questionnaire ($p=0,0001$). 93.33% of the woman has been reported that the Dikirogen® was well tolerated.

Conclusion. Dikirogen® is an optimal doses chemical composition, selected taking into account the synergism of the components and the daily requirement, and it is effective in treatment for women with anovulatory infertility.

Keywords: polycystic ovary syndrome, anovulatory infertility, myoInositol, D-chiroinositol, Dikirogen®

For citation: Tapilskaya NI, Sazhina IN, Andreeva MD, Sorokina OV. Clinical effect of the combination of myoinositol and D-chiroinositol in the ratio 5:1 with manganese and folic acid on female reproductive function in patients with anovulatory infertility in patients with abnormal menstrual cycles and obesity. Gynecology. 2022;24(2):101–107. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201393

Портрет пациентки с СПЯ, относящейся к наиболее часто встречающимся фенотипам – классическому (фенотип А), ановуляторному (фенотип В), имеет клинические маркеры инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и гиперандрогении [3].

Нарушение действия инсулина при СПЯ обусловлено пост-рецепторными внутриклеточными нарушениями, например расстройством сигнальной трансдукции за счет дефекта фосфатидилинозитола (ФИ) [4]. Также звеном патогенеза является избыточное фосфорилирование серинового основания в структуре инсулинового рецептора (IR) и рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), что приводит к повышению активности основного фермента биосинтеза андрогенов – 17 α -гидроксисилазы (цитохрома P450c17), а также 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и ароматазы [5].

Активность инсулина зависит, в том числе, и от инозитол-фосфатной системы, в частности, инсулинорезистентность сопряжена с недостаточностью D-хироинозитола (ДХИ) [6]. Выявление нарушений в передаче инсулинового сигнала, связанных с дефектом в проводящем пути, с участием вторичного посредника – инозитолфосфогликана (IPG), открыло новые горизонты лечения СПЯ [7]. Известно, что IPG играет роль в активации ферментов, контролирующих метаболизм глюкозы [8]. Резистентность к инсулину при СПЯ может быть связана с нарушениями метаболизма миоинозитола (МИ) или медиаторов IPG [9]. Основной функцией МИ и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования целого ряда рецепторов (к инсулину, репродуктивным гормонам, факторам роста, катехоламинам и др.). МИ выступает в качестве передатчика сигнала регуляции уровня

внутриклеточного кальция, сигнала от IR, участвует в расщеплении жиров и регуляции уровня холестерина в крови, модуляции активности нейротрансмиттеров [10].

МИ и ДХИ необходимы для поддержания физиологического функционирования яичников, и их применение перспективно для снижения инсулинорезистентности как основного звена патогенеза СПЯ [11]. Клиническое применение данных предшественников инозитолтрифосфатов имеет значение для регуляции ритма менструаций, лечения овуляторной дисфункции, восстановления фертильности и снижения метаболических рисков у пациенток с СПЯ [12].

Материалы и методы

Общий дизайн исследования. С августа 2020 по октябрь 2021 г. включительно проведено проспективное (n=60) многоцентровое (n=4) наблюдательное исследование по оценке эффективности комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой (Дикироген®) в качестве прегравидарной подготовки у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. Режим применения Дикироген® – по 1 саше 2 раза в сутки.

Длительность наблюдения за участницами исследования составила 180 (±3) дней, количество визитов с момента включения в исследование – 7. Первый визит проводился в момент включения в исследование, второй и последующие – 1 раз в 30 (±3) дней.

Цель исследования – оценить влияние комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1, марганца и фолиевой кислоты (Дикироген®) на наступление регулярного менструального цикла, овуляции и беременности, а также его переносимость и удовлетворенность участниц исследования.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 38 лет в момент включения в протокол;
- нерегулярный менструальный цикл;
- индекс массы тела (ИМТ) по Кетле от 30,0 до 39,0 кг/м² в момент включения в исследование;
- диагноз СПЯ, установленный на основании Роттердамских критериев;
- нарушение толерантности к глюкозе, установленное на основании глюкозотолерантного теста, выполненного в течение 12 мес до включения в исследование;
- планирование беременности в момент включения в исследование;
- отсутствие противопоказаний к назначению средства Дикироген®;
- подписание письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст <18 и >38 лет;
- регулярный менструальный цикл;
- беременность, лактация в период исследования или менее 6 мес после родов, аборта, завершение лактации в момент начала прохождения скрининга;
- прием комбинированных оральных контрацептивов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов позднее чем за 8 и 12 нед соответственно до момента включения в исследование;
- наличие любого значимого гинекологического заболевания, требующего лечения;
- наличие аменореи, вызванной любым значимым гинекологическим или эндокринным заболеванием, выявленной до скрининга или при скрининге;
- острое или хроническое атипичное кровотечение из половых органов;
- патологические изменения по результатам исследования мазка из шейки матки, требующие хирургического лечения;
- наличие хронического болевого синдрома;
- наличие злокачественных новообразований любой локализации, в том числе и в анамнезе;
- наличие сахарного диабета или любых других эндокринных заболеваний, за исключением аутоиммунного тиреоидита, требующих назначения системной терапии и/или хирургического лечения;
- наличие вирусных гепатитов В, С, ВИЧ-1/2, в том числе в анамнезе;
- наличие психиатрических заболеваний, избыточное потребление алкоголя или психотропных веществ в анамнезе;
- применение лекарственных препаратов, которые могут значительно влиять на фармакокинетику исследуемого средства;
- наличие любых значимых соматических заболеваний, которые могут повлиять на течение беременности, родов и послеродового периода;
- зарегистрированная в анамнезе реакция гиперчувствительности или непереносимость действующего вещества, или любого вспомогательного вещества в составе исследуемого средства;
- любое состояние организма, которое, по заключению исследователя, может повлиять на прохождение процедур протокола и других мероприятий в рамках исследования.

Критерии исключения:

- наступление беременности или вступление в протокол вспомогательных репродуктивных технологий в процессе приема средства Дикироген®;

- наличие любого значимого клинического события, включая острое респираторное заболевание средней и тяжелой степени тяжести, которое, по мнению исследователей, способно отразиться на данных исследования и повлиять на течение беременности.

Первичные конечные точки:

- оценка влияния длительного режима применения комплекса Дикироген® на наступление регулярного менструального цикла;
- оценка влияния длительного режима применения комплекса Дикироген® на наступление овуляции.

Вторичные конечные точки:

- наступление беременности на фоне приема комплекса Дикироген®;
- оценка переносимости комплекса Дикироген®.

Объем обследования. До включения в исследование проводились сбор анамнеза, уточнение длительности менструального цикла, соответствие пациенток критериям включения/невключения, назначение дообследования пациентки. Объем обследования пациенток в зависимости от ранее установленных диагнозов соответствовал требованиям руководящих документов Минздрава России: клинических рекомендаций, Порядков и Стандартов оказания медицинской помощи.

На каждом визите выполняли общий и гинекологический осмотр, взвешивание пациенток с определением ИМТ (по Кетле, кг/м²), измерение окружности талии (ОТ, см), УЗИ органов малого таза и яичников с подсчетом количества и размеров фолликулов. Оценку гирсутизма проводили по шкале Ферримана–Голлвея, оценку выраженности акне – по шкале Кука. Также проводили анкетирование с использованием шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) и оценку качества жизни по шкале SF36. На первом визите всем пациенткам выдавались менструальный календарь и дневник пациента для фиксации выраженности симптомов дерматопатии (акне, сальность кожи, волос), при этом на втором и последующих визитах контролировались полнота и правильность их заполнения.

Также в процессе выполнения клинического протокола проводилось анкетирование пациенток, содержащее вопросы относительно жалоб и особенностей применения исследуемого средства.

Статистический анализ результатов исследования

Описание качественных признаков представлено в виде абсолютных (количество) и относительных (удельный вес, %) данных, количественных признаков в зависимости от варианта распределения признака: по одновыборочному критерию Колмогорова–Смирнова представлено в виде средних значений ± стандартное отклонение (нормальное распределение) или в виде медианы с границами 25 и 75%-го перцентилей (ненормальное распределение). С учетом небольшого размера выборки внутрigrупповое сравнение количественных данных в зависимости от вида распределения проводили с помощью параметрических или непараметрических методов: t-теста Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни. Во всех случаях критический уровень значимости принимался за $p < 0,05$.

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующими Порядками и Стандартами оказания медицинской помощи и другими

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель	Значение		
	всего	беременность, наступившая в ходе исследования	
		да	нет
<i>Емкость исследования</i>			
Количество пациенток, включенных в исследование	60	19	41
<i>Социальный возраст субъектов исследования</i>			
Средний возраст, лет	30,93±3,79	29,89±4,11	31,41±3,58
Медиана [25%, 75% перцентиль]*, лет	31,5 [28; 34,75]	31 [25; 32]	32 [28,5; 35]
[минимальный; максимальный]*, лет	23; 37	23; 36	24; 37
От 23 до 25, n (%)	8 (13,33)	5 (26,32)	3 (7,32)
От 26 до 30, n (%)	19 (31,67)	4 (21,1)	15 (36,59)
От 31 до 35, n (%)	29 (48,33)	8 (42,11)	21 (51,22)
От 36 до 37, n (%)	4 (6,67)	2 (10,53)	2 (4,88)
<i>Акушерско-гинекологический анамнез</i>			
Беременность в анамнезе, n (%)			
Не было	53 (88,3)	15 (78,9)	38 (92,7)
1	7 (11,7)	4 (21,1)	3 (7,3)
Роды в анамнезе, n (%)			
Не было	58 (96,7)	18 (94,7)	40 (97,6)
1	2 (3,3)	1 (5,3)	1 (2,4)
Артифициальные аборты в анамнезе, n (%)			
Не было	56 (93,33)	18 (94,7)	38 (92,7)
1	4 (6,67)	1 (5,3)	3 (7,3)

применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации.

Результаты

В исследование были включены 60 пациенток в возрасте от 23 до 37 лет, средний возраст составил 30,93±3,79 года. У 96,7% женщин до включения в исследование был выставлен диагноз ановуляторного бесплодия, средняя длительность бесплодия составила 27,46±19,5 мес (табл. 1).

За период скрининга с помощью дневника менструации было установлено, что средняя длительность менструального цикла составила 53,4±23,78 дня. Средние показатели ИМТ и ОТ на визите включения в исследование составили 32,76±3,396 кг/см² и 99,43±10,08 см соответственно. На старте исследования среднее количество баллов по шкале Ферримана-Голлвея составило 8 [4,5; 10,5] балла, выраженности акне по шкале Кука – 3,5 [2,0; 4,0] балла. При анкетировании с использованием шкалы HDRS получено 8,00 [7,25; 9,75] балла, при оценке качества жизни по шкале SF36 среднее количество баллов составило 43,76±16,88 балла.

Завершили исследование 68,3% пациенток, 31,7% женщин были исключены из исследования по причине наступления беременности, при этом у 3 пациенток беременность была зарегистрирована на 3, 4 и 5-м визитах соответственно, у 4 пациенток беременность наступила к 6-му, у 12 – к 7-му визиту. Среднее время до наступления беременности в исследовании – 159,4±43,09 дня.

За время наблюдения при выполнении УЗИ признаки овуляции были зафиксированы у 23 пациенток. При этом среднее количество дней до наступления овуляции составило 112,74±58,66. В среднем на 4,13±1,94 цикла у пациенток происходила овуляция.

За период наблюдения за пациентками к концу исследования (на 7-м визите) было зарегистрировано уменьшение окружности талии с 99,43±10,08 см в начале исследования до 92,44±12,11 см. С 4-го визита и до конца исследования зафиксировано достоверное снижение количества баллов по шкале Кука с 3,5 [2,0; 4,0] до 1,14±1,46, характеризующей выраженность акне. Начиная с 3-го визита достоверно увеличилось количество баллов по опроснику SF36 с 43,76±16,88 до 53,16±14,63 и снизилось количество баллов по шкале Га-

Таблица 2. Динамика ИМТ, ОТ, размера яичников, гирсутизма, акне, SF36, шкалы Гамильтона у пациенток на протяжении исследования
Table 2. Dynamics of BMI, OT, ovarian size, hirsutism, acne, SF36, Hamilton Scale in the patients during the study

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7
Количество пациенток	60	60	59	58	57	53	41
ИМТ, кг/м ²	32,76±3,396	29,65±4,87	29,59±5,06	31,54±3,31	28,55±4,56	28,63±4,37	30,18±2,9
Изменение		0,625	0,145	0,531	0,095	0,111	0,407
ОТ, см	99,43±10,08	93,83±14,106	93,33±15,36	94,95±10,7	93,40±17,27	93,60±16,88	92,44±12,11
Изменение		0,889	0,657	0,056	0,055	0,067	0,007
Длительность менструального цикла, дни	53,4±23,78	42,0 [33; 54]	45,82±22,6	41,25±23,36	38,5 [32; 49,75]	38 [34; 50]	44,29±28,63
Изменение		0,078	0,095	0,007	0,004	0,001	0,13
Размер правого яичника, мм	15,16±3,51	14,99±3,31	15,59±3,87	16,30±6,15	14,98±4,54	16,76±4,42	15,01±4,89
Изменение		0,367	0,299	0,45	0,128	0,402	0,46
Размер левого яичника, мм	13,94±2,81	13,57±2,52	12,89±2,21	13,97±5,93	12,33±2,62	11,52±1,37	11,61±1,38
Изменение		0,56	0,13	0,66	0,176	0,09	0,12
Выраженность гирсутизма по шкале Ферримана-Голлвея, баллы	8,0 [4,5; 10,5]	6,86±4,06	6,57±4,32	6,67±4,37	6,83±4,17	6,67±4,46	6,20±4,2
Изменение		0,34	0,29	0,3	0,26	0,21	0,17
Выраженность акне по шкале Кука, баллы	3,5 [2,0; 4,0]	2,9±1,6	2,04±1,56	1,14±1,46	1,17±1,60	1,22±1,03	1,33±1,51
Изменение		0,724	0,07	0,005	0,0001	0,0001	0,002
Кол-во баллов по опроснику SF36	43,76±16,88	47,56±16,8	53,16±14,63	60,5±15,2	66,33±23,11	78,0 [41,25; 80,25]	64,33±21,75
Изменение		0,298	0,04	0,006	0,0001	0,0001	0,0001
Кол-во баллов по шкале Гамильтона	13,29±9,91	13,00±10,36	8,0 [7,25; 8,75]	9,17±4,31	8,17±4,31	8,00 [6,0; 9,0]	9,83±4,491
Изменение		0,82	0,02	0,03	0,017	0,001	0,04

Таблица 3. Состав и свойства препарата Дикироген®		
Table 3. Composition and properties of Dikirogen®		
Вещество	Кол-во в 1 таблетке	Основное действие компонента
МИ	1000,0 мг	Снижение выраженности инсулинорезистентности
ДХИ	200,0 мг	Активация углеводного и липидного обмена. Гепатопротекторный эффект
Марганец	5 мг	Стимуляция секреции гонадотропинов. Усиление биологических эффектов прогестагенов и железа. Антиоксидантное действие
Фолиевая кислота	200 мкг	Метаболизм гомоцистеина и метионина. Донор метильной группы в процессах эпигенетической модификации генома

милльтона – с $13,29 \pm 9,91$ до $8,0$ [7,25; 8,75]. Данная тенденция также сохранялась до завершения исследования. Достоверных различий при сравнении определенных с помощью УЗИ размеров яичников, а также среднего количества баллов, отражающих выраженность гирсутизма по шкале Ферримана–Голлвея, на протяжении исследования не получено (табл. 2).

При ретроспективном внутрigrупповом анализе между пациентками, у которых была диагностирована беременность (1-я группа), и остальными женщинами (2-я группа) не было существенных различий по сравниваемым параметрам, определенным в начале исследования. Группы не отличались между собой по возрасту: средний возраст в 1-й группе составил $29,89 \pm 4,11$ года, а во 2-й – $31,41 \pm 3,58$ года ($p=0,229$). Средняя длительность менструального цикла в 1-й группе составила $50,33 \pm 14,25$ дня, а во 2-й – $47,5 \pm 27,69$ дня. Средний ИМТ в 1-й группе составил $32,08 \pm 3,64$ кг/см², а во 2-й – $34,07 \pm 2,28$ кг/см². Средний размер ОТ в 1-й группе составил $97,93 \pm 10,72$ см, а во 2-й – $102,32 \pm 8,28$ см.

Отметили хорошую переносимость комплекса Дикироген® и не испытывали никаких побочных эффектов и нежелательных явлений при его использовании 56 (93,33%) респонденток исследования. Наличие нежелательных реакций в виде учащения стула отметили 4 (6,67%) пациентки. После завершения исследования положительный эффект от длительного использования комплекса Дикироген® отметили 91,7% участниц.

Обсуждение

МИ и ДХИ являются предшественниками фосфоинозитидов, способных влиять на внутриклеточные метаболические процессы, активируя ключевые ферменты окислительного и неокислительного метаболизма глюкозы [13]. В клеточных мембранах МИ находится в виде фосфатидил-миоинозитола, является предшественником инозитолтрифосфата, выступает как вторичный мессенджер, регулирующий деятельность ряда гормонов, таких как инсулин и фолликулостимулирующий гормон. МИ является важным компонентом структур липидов, таких как фосфатидил-инозитол и другие фосфолипиды, в том числе фосфатидил-инозитол фосфаты) [4]. МИ является синергистом витаминов (B₅, PP), минералов (кальция, магния) и фолатов [14].

МИ и ДХИ синергично участвуют в метаболизме, транспорте и расщеплении глюкозы и ее превращении в гликоген [15]. ДХИ задействован в передаче сигнала от рецепторов инсулина и стимуляции ферментов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы (например, пируватдегидрогеназы, протеинфосфатазы 2С, инозитолфосфатглицана) [6]. МИ усиливает поглощение глюкозы клетками, так как индуцирует транслокацию транспортера глюкозы в клеточную мембрану [7]. ДХИ стимулирует пируватдегидрогеназу и поддерживает выработку аденозинтрифосфата через цикл Кребса [9]. МИ открывает, а ДХИ закрывает так называемое

инсулиновое окно. Более того, некоторые данные указывают на то, что ДХИ-гликаны специфически стимулируют секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы [11].

В процессе созревания ооцитов первостепенная роль производных МИ состоит в формировании кальций-опосредованных сигналов от рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона [16], а также подготовке к успешной активации яйцеклетки в момент оплодотворения [5]. Также инозитолы действуют синергично с фолатами, регулируя процессы метилирования ДНК клеток [3].

Ионы марганца стимулируют секрецию гонадотропинов, способствуют сохранению нормофизиологического цикла, поддерживая антиоксидантный ресурс организма [17] и активность Cu/Zn-супероксиддисмутазы, которая волнообразно изменяется, имея максимум в середине менструального цикла.

Использование комбинации МИ+ДХИ в соотношении 5:1, марганца и фолиевой кислоты позволяет достичь хорошей динамики в снижении избыточной массы тела, нормализации уровней липидов, глюкозы и инсулина в крови, восстановлении овуляторного менструального цикла, повышении качества ооцитов, профилактике гестационного сахарного диабета у беременных и макросомии у плода, при этом ДХИ более эффективен, чем МИ, в снижении риска фолатрезистентных дефектов нервной трубки (табл. 3). Дополнение комбинации МИ+ДХИ в соотношении 5:1 фолиевой кислотой и марганцем повышает эффективность воздействия на инсулинорезистентность и профилактики пороков развития плода [5]. Ионы марганца необходимы для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани, системы антиоксидантной защиты и биологических эффектов железа у беременной и плода [17].

Заключение

Дикироген® представляет собой крайне перспективную композицию веществ в оптимальных дозах, которые подобраны с учетом синергизма компонентов, суточной потребности, особенностей кишечного всасывания. Его применение у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением способствует снижению массы тела, восстановлению овуляторного менструального цикла и повышению качества жизни.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья публикуется при финансовой поддержке компании ООО «Инвар».

Funding source. This study was supported by Invar Ltd.

Литература/References

- Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Чернуха Г.Е., Найдуква А.А., Удовиченко М.А., и др. Андрогенный профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников и его взаимосвязь с метаболической дисфункцией. *Акушерство и гинекология*. 2019;11:122-8 [Chernukha GE, Naidukova AA, Udovichenko MA, et al. Androgen profile in patients with polycystic ovary syndrome and its association with metabolic dysfunction. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and gynecology)*. 2019;11:122-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.11.122-128
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования миоинозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;51:12-23 [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA. Perspectives of using myoinositol in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance as a part of pregravid preparation for in vitro fertilization. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;51:12-23 (in Russian)].
- Moggetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):233-44. DOI:10.1007/s40618-020-01351-0
- Kiani AK, Paolacci S, Calogero AE, et al. From Myoinositol to D-chiroinositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(5):2390-402. DOI:10.26355/eurrev_202103_25279
- Dang NT, Mukai R, Yoshida K, Ashida H. D-pinitol and myoinositol stimulate translocation of glucose transporter 4 in skeletal muscle of C57BL/6 mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(5):1062-7. DOI:10.1271/bbb.90963
- Cignarella A, Mioni R, Sabbadin C, et al. Pharmacological approaches to controlling cardiometabolic risk in women with PCOS. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9554. DOI:10.3390/ijms21249554
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:156-68 [Torshin IYu, Gromova OA, Tetruashvili NK, et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and gynecology)*. 2019;5:156-68 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.5.156-168
- Yap A, Nishiumi S, Yoshida K, Ashida H. Rat L6 myotubes as an in vitro model system to study GLUT4-dependent glucose uptake stimulated by inositol derivatives. *Cytotechnology*. 2007;55(2-3):103-8. DOI:10.1007/s10616-007-9107-y
- 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 гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):57-69 [Torshin IYu, Mayorova LA, Uvarova EV, et al. Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myoinositol and D-chiroinositol in females with reproductive system disorders. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(5):57-69 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5-57-69
- Lepore E, Lauretta R, Bianchini M, et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6796. DOI:10.3390/ijms22136796
- Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):770-80. DOI:10.1016/j.rbmo.2016.08.024
- Gateva A, Unfer V, Kamenov Z. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a

- comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(7):545-50. DOI:10.1080/09513590.2017.1421632
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., и др. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология.* 2020;22(3):21-8 [Gromova OA, Torshin IYu, Uvarova EV, et al. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiroinositol. *Gynecology.* 2020;22(3):21-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200210
15. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, et al. Both myoinositol to chiroinositol epimerase activities and chiroinositol to myoinositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(3):1092-8. DOI:10.1016/S0006-291X(02)00313-3
16. Gambioli R, Montanino Oliva M, Nordio M, et al. New Insights into the activities of D-ChiroInositol: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2021;9(10):1378. DOI:10.3390/biomedicines910137816
17. Громова О.А., Андреева Е.Н., Торшин И.Ю., и др. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(1):103-13 [Gromova OA, Andreeva EN, Torshin IYu, et al. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(1):103-13 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-1-103-113

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Акушерско-гинекологический анамнез и артериальная ригидность у женщин различных возрастных групп

О.С. Иванова^{✉1}, Е.Ю. Майчук¹, С.В. Юренева², И.В. Воеводина¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Цель. Изучить взаимосвязь особенностей акушерско-гинекологического анамнеза с показателями артериальной ригидности у женщин различных возрастных групп для оценки дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. В одностороннее исследование привлекались женщины в возрасте от 18 до 65 лет. Обследовали 161 женщину, разделили на 3 группы: 1-я группа – 52 женщины молодого возраста от 18 до 30 лет; 2-я группа – 54 женщины от 31 года до наступления менопаузы; 3-я группа – 55 женщин в периоде постменопаузы. В 1 и 2-ю группы вошли женщины с сохраненной репродуктивной функцией. Проводились анкетирование всех женщин, клиническое обследование, определение антропометрических данных, измерение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны, определение артериальной ригидности методом объемной сфигмографии, суточное мониторирование артериального давления с оценкой жесткости аорты и характеристик центральной пульсовой волны. **Результаты.** В 1-й группе ранний возраст менархе связан с увеличением скорости утреннего подъема систолического артериального давления ($r=-0,46$, $p=0,002$) и снижением индекса эффективности субэндокардиального кровотока – SEVR ($r=0,33$, $p=0,03$); прием комбинированных оральных контрацептивов коррелирует с увеличением коэффициента Вейсслера ($R=0,3$, $p=0,03$) и амплификацией пульсового давления ($R=0,29$, $p=0,04$). Наличие 1 или 2 беременностей в анамнезе взаимосвязано со снижением артериальной ригидности. При этом 3 беременности и более в анамнезе создают предпосылки для формирования артериальной ригидности. Раннее возникновение патологий беременности, а именно начиная с I или II триместра беременности, взаимосвязано с нарушением характеристик отраженной волны в молодом возрасте и формированием артериальной ригидности в менопаузальном периоде. Аборты в анамнезе взаимосвязаны со среднесуточной скоростью пульсовой волны в аорте ($R=0,45$, $p=0,002$), индексом ригидности артерий ($R=0,43$, $p=0,002$) во 2-й группе. Выкидыши в анамнезе взаимосвязаны с SEVR ($R=0,52$, $p=0,00005$) и SEVR, приведенному к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин ($R=0,27$, $p=0,04$), в менопаузальном периоде.

Заключение. Патологии беременности, 3 беременности и более в анамнезе, ранний возраст наступления менархе, прием комбинированных оральных контрацептивов, аборты и выкидыши в анамнезе взаимосвязаны с повышением артериальной ригидности в будущем, что предрасполагает женщин к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и должно учитываться в профилактических целях.

Ключевые слова: артериальная ригидность, патологии беременности, менархе, аборт, выкидыш, комбинированные оральные контрацептивы

Для цитирования: Иванова О.С., Майчук Е.Ю., Юренева С.В., Воеводина И.В. Акушерско-гинекологический анамнез и артериальная ригидность у женщин различных возрастных групп. Гинекология. 2022;24(2):108–113. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201414

ORIGINAL ARTICLE

Obstetric and gynecological history and arterial stiffness in women of different age groups

Olga S. Ivanova^{✉1}, Elena Yu. Maychuk¹, Svetlana V. Yureneva², Irina V. Voevodina¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

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

Abstract

Aim. To study the correlation between the features of obstetric and gynecological anamnesis with indicators of arterial stiffness in women of different age groups to assess additional risk factors for the development of cardiovascular diseases.

Materials and methods. The single centre study involved women aged 18 to 65 years. The surveyed 161 women were divided into three groups: 1st group – 52 young women from 18 to 30 years old; 2nd group – 54 women from 31 years old to the onset of menopause; 3rd group – 55 postmenopausal women. The 1 and 2nd groups included women with preserved reproductive function. All women underwent a questionnaire survey, clinical examination, determination of anthropometric data, measurement of cPWV, determination of arterial stiffness by volume sphygmography, 24-hour blood pressure monitoring with assessment of aortic stiffness and characteristics of the central pulse wave. **Results.** In group 1, the early age of menarche was associated with an increase in the rate of morning rise in SBP ($r=-0.46$, $p=0.002$) and a decrease in SEVR ($r=0.33$, $p=0.03$); the use of combined oral contraceptives correlates with an increase in the Weissler coefficient PEP/ET ($R=0.3$, $p=0.03$) and amplification of pulse pressure PPA ($R=0.29$, $p=0.04$). A history of 1 or 2 pregnancies is associated with a decrease in arterial stiffness. At the same time, 3 or more pregnancies in the anamnesis create the prerequisites for the formation of arterial stiffness. The early onset of pregnancy pathologies, namely, starting from the 1st or 2nd trimester of pregnancy, is associated with a violation of the characteristics of the reflected wave at a young age and the formation of arterial stiffness in the menopausal period. History of abortions was associated with PWVao ($R=0.45$, $p=0.002$), ASI ($R=0.43$, $p=0.002$) in group 2. History of miscarriages is associated with SEVR ($R=0.52$, $p=0.00005$) and SEVR to HR75 ($R=0.27$, $p=0.04$) in the menopausal period.

Conclusion. Pathology of pregnancy, three or more pregnancies in history, early age of menarche, taking combined oral contraceptives, abortions and miscarriages in history are associated with an increase in arterial stiffness in the future, which predisposes women to the development of CVD and should be taken into account for preventive purposes.

Keywords: arterial stiffness, pathology of pregnancy, menarche, abortion, miscarriage, combined oral contraceptives

For citation: Ivanova OS, Maychuk EY, Yureneva SV, Voevodina IV. Obstetric and gynecological history and arterial stiffness in women of different age groups. Gynecology. 2022;24(2):108–113. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201414

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Иванова Ольга Сергеевна – ассистент каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: ivolgadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1266-9305; SPIN-код: 8726-3309

[✉]Olga S. Ivanova – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: ivolgadoc@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1266-9305; SPIN code: 8726-3309

Введение

Влияние факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и особенности их развития менее изучены среди женщин в связи с менее активным участием в клинических исследованиях. Полагаясь на кардиопротекторные свойства эстрогенов, риск развития ССЗ у женщин репродуктивного возраста часто недооценивают, что происходит на фоне увеличения частоты инфаркта миокарда у женщин среднего возраста. Кроме того, накоплены сведения о том, что особенности акушерско-гинекологического анамнеза являются специфическими ФР развития ССЗ. Все это приводит к активизации гендерного подхода в современной науке: проводятся крупные исследования по вопросам женского здоровья, разработаны клинические рекомендации по прогнозированию и профилактике ССЗ у женщин [1], в том числе с учетом акушерско-гинекологического статуса [2, 3].

Влияние ФР ССЗ на сосудистую стенку реализуется через снижение ее эластичности – т.е. формирование артериальной ригидности. «Золотым стандартом» измерения сосудистой жесткости является каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (кфСПВ), являющаяся маркером бессимптомного поражения органов-мишеней [4]. Недостатки метода определения кфСПВ способствовали разработке интегрального сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) [5, 6]. CAVI определяется методом объемной сфигмографии, который также позволяет провести контурный анализ пульсовой волны, определить индекс аугментации (AI), характеризующий распространение отраженной волны, а также комплекс сопутствующих, но не менее значимых показателей. Измерить жесткость аорты и центральное аортальное давление (ЦАД), проанализировать центральную пульсовую волну позволяет суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осциллометрическим методом с использованием математической трансферной функции. Уровень ЦАД, центральный AI имеют большее прогностическое значение в сравнении с периферическими показателями [7, 8].

Для женщин характерны особенности формирования артериальной ригидности, что связано с их анатомо-физиологическими особенностями. Меньшие диаметр и протяженность аорты у женщин приводят к более раннему возвращению отраженной волны, что влечет за собой физиологическое повышение центрального систолического артериального давления в аорте (САДао) и снижение центрального диастолического артериального давления в аорте (ДАДао). При нормальном течении беременности артериальная ригидность возрастает к III триместру и возвращается к норме в послеродовом периоде [9]. Доказано, что гипертензивные расстройства беременности (ГРБ) и в первую очередь преэклампсия замедляют восстановление эластичности сосудистой стенки [10, 11], предрасполагая женщин к развитию ССЗ в будущем. Также доказана взаимосвязь преждевременных родов, раннего возраста наступления менархе, приема ком-

бинированных оральных контрацептивов (КОК), абортов и выкидышей в анамнезе с риском развития ССЗ у женщин. Однако влияние данных факторов на формирование артериальной ригидности недостаточно изучено.

Цель исследования – изучение взаимосвязи особенностей акушерско-гинекологического анамнеза с показателями артериальной ригидности у женщин различных возрастных групп для оценки дополнительных ФР развития ССЗ.

Материалы и методы

В одноцентровое исследование привлекались женщины в возрасте от 18 до 65 лет. Обследовали 161 женщину, подразделили на 3 группы. В 1 и 2-ю группу вошли женщины с сохраненной репродуктивной функцией различного возраста: 1-я группа – 52 женщины молодого возраста от 18 до 30 лет, 2-я группа – 54 женщины от 31 года до наступления менопаузы; 55 женщин в периоде постменопаузы составили 3-ю группу. Границей между 1 и 2-й группами выбран возраст 30 лет в связи с тем, что в этом возрасте у женщин происходит первый значимый психологический кризис, приводящий к запуску сердечно-сосудистого континуума [12]. Также с 30 лет начинает убывать овариальный резерв, начинается снижение фертильности [13]. Все обследованные женщины не получали медикаментозное лечение на момент обследования. До начала обследования все участницы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование получило одобрение Межвузовского комитета по этике (протокол №01-18 от 25.01.2018).

Проводилось анкетирование всех женщин с помощью анкеты, разработанной для сбора жалоб и данных анамнеза, а также клиническое обследование, определение антропометрических данных, измерение кфСПВ, определение артериальной ригидности методом объемной сфигмографии, СМАД с оценкой жесткости аорты и характеристик центральной пульсовой волны.

Неинвазивным доплеровским методом на отрезке от сонной до бедренной артерии при помощи ультразвукового доплеровского аппарата Pulse Trace PWV (Micro Medical, Великобритания) проведено измерение кфСПВ.

Методом объемной сфигмографии с использованием сфигмоманометра и сфигмографа VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) проведено исследование артериальной ригидности.

Системой СМАД с осциллометрическим методом BPLab® с использованием технологии Vasotens (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород) проведено СМАД с исследованием показателей артериальной ригидности.

Методы статистической обработки данных: критерий Шапиро–Уилка для проверки на нормальность распределений; критерий χ^2 для таблиц сопряженности признаков с

Майчук Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0866-785X; SPIN-код: 5532-7898

Юреньева Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-2864-066X; SPIN-код: 3623-9149

Воеводина Ирина Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2368-0582; SPIN-код: 2778-8885

Elena Yu. Maychuk – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0866-785X; SPIN code: 5532-7898

Svetlana V. Yureneva – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-2864-066X; SPIN code: 3623-9149

Irina V. Voevodina – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-2368-0582; SPIN code: 2778-8885

Таблица 1. Общая характеристика акушерско-гинекологического анамнеза в группах**Table 1. Characteristics of obstetric and gynecological history in groups**

Показатели	1-я группа (n=52)	2-я группа (n=54)	3-я группа (n=55)
Средний возраст (M±SD)	23,8±5,3	41,0±5,9	55,4±5,8
Средний возраст менархе (M±SD)	12,6±1,0	12,8±1,9	12,8±1,4
Нарушение менструального цикла, абс. (%)	20 (38,5)	21 (38,9)	15 (27,3)
Беременность в анамнезе, абс. (%)	8 (15,4)**	48 (88,8) [#]	52 (94,5)
N рожавших, абс. (%)	7 (13,5)	43 (89,6)	51 (98,0)
Патологии беременности, абс. (%) рожавших	7 (100,0) [#]	37 (86,0) [#]	32 (62,7)
ГРБ, абс. (%) рожавших	5 (71,4)	17 (45,9) [#]	12 (37,5)
Отеки при беременности, абс. (%) рожавших	3 (42,8)	26 (70,3) [#]	16 (50,0)
Протеинурия, абс. (%) рожавших	3 (42,8)	9 (24,3)	7 (21,9)
Анемия, абс. (%) рожавших	3 (42,8)**	16 (43,2) [#]	4 (12,5)
Преждевременные роды, абс. (%) рожавших	3(42,9)	7(16,3)	11(21,6)
Кесарево сечение, абс. (%) рожавших	4 (57,1)	9 (20,9)	7 (13,7)
Прием КОК, абс. (%)	14 (26,9)	14 (25,9)	0 (0)
Аборты, абс. (%) беременностей	5 (55,6)**	26 (54,2) [#]	36 (69,2)
Выкидыши, абс. (%) беременностей	1 (11,1)**	10 (20,8)	13 (25,0)
Крупный плод, абс. (%) беременностей	0 (0)	7 (16,3)	9 (17,6)
Гинекологические операции, абс. (%)	10 (19,2)**	24 (44,4)	33 (60,0)

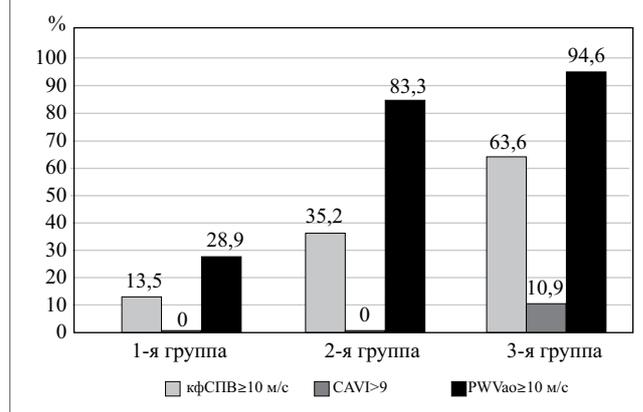
*Наличие достоверного различия ($p \leq 0,05$) с показателями 2-й группы; [#]наличие достоверного различия ($p \leq 0,05$) с показателями 3-й группы.

использованием поправки Бонферрони; корреляционный анализ Пирсона (r) с проверкой его значимости; ранговый корреляционный анализ Спирмена (R) с проверкой его значимости. Оценка силы корреляционной связи проведена по шкале Чеддока. Статистическая обработка выполнена с помощью статистического пакета Statistica for Windows 10.0.

Результаты

С помощью анкетирования у женщин собраны данные акушерско-гинекологического анамнеза (табл. 1). Средние значения возраста менархе не вышли за границы нормальных значений, но в группах выявлены женщины с ранним (≤ 10 лет) и поздним (≥ 17 лет) наступлением менархе. Четверть женщин с сохраненной репродуктивной функцией принимали КОК. Обращает на себя внимание высокая распространенность патологий беременности во всех группах, преимущественно ГРБ и отеков во время беременности. Женщины старшего возраста совершали большое число абортов и чаще подвергались гинекологическим операциям. В 3-й группе у 12 женщин имела место хирургическая менопауза, причинами которой являлись неонкологические заболевания: миомы больших размеров, воспалительные заболевания матки и яичников, внематочная беременность. Важно отметить достоверно более высокую распространенность патологий беременности у женщин 1 и 2-й групп.

Инструментальное обследование позволило получить комплекс показателей, прямо и косвенно характеризующих жесткость сосудистой стенки, формирование центральной пульсовой волны, средний уровень и суточный профиль артериального давления (АД). Обращает на себя внимание то, что анализ основных показателей артериальной жесткости продемонстрировал ее увеличение уже у женщин с сохра-

Рис. 1. Повышение артериальной ригидности в группах.**Fig. 1. Increased arterial stiffness in groups.**

ненной репродуктивной функцией, в том числе у женщин до 30 лет (рис. 1).

В исследовании проведен анализ взаимосвязей особенностей акушерско-гинекологического анамнеза с полученными при инструментальном исследовании показателями артериальной ригидности и суточной динамики ЦАД.

Так, только у женщин 1-й группы выявлены достоверные взаимосвязи раннего возраста наступления менархе с исследуемыми показателями. Получены положительные корреляции со скоростью утреннего подъема САД ($r = -0,46$, $p = 0,002$) и с увеличением индекса двойного произведения – ИДП ($r = -0,32$, $p = 0,03$), а также со снижением индекса эффективности субэндокардиального кровотока – SEVR ($r = 0,33$, $p = 0,03$), что свидетельствует о возможной тенденции к нарушению диастолической функции в будущем. Достоверное влияние данного фактора выявлено только у женщин молодого возраста и утрачивает свою значимость среди женщин старших возрастных групп в связи с большим числом более значимых ФР у женщин 2 и 3-й групп.

Наиболее значимые взаимосвязи приема КОК также выявлены у женщин молодого возраста 1-й группы. Получены положительные корреляционные связи с коэффициентом Вайсслера – PEP/ET ($R = 0,3$, $p = 0,03$), амплификацией пульсового давления – PPA ($R = 0,29$, $p = 0,04$), а также степенью ночного снижения САДао ($R = 0,28$, $p = 0,05$) свидетельствуют о тенденции к нарушению систолической функции левого желудочка (ЛЖ) за счет увеличения постнагрузки.

Анализ взаимосвязей количества беременностей и родов в анамнезе с исследуемыми показателями проводился только в старших возрастных группах в связи с недостаточным числом рожавших женщин в 1-й группе. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 1 или 2 беременности в анамнезе взаимосвязаны с улучшением исследуемых показателей, в то время как три и более беременности в анамнезе создают предпосылки для формирования артериальной ригидности, повышения уровня и нарушения суточного профиля АД, изменения характеристик отраженной волны (табл. 2).

Корреляционный анализ наличия ГРБ и отеков беременных в анамнезе выявил наличие взаимосвязи с формированием артериальной ригидности у женщин в будущем. Необходимо отметить, что раннее возникновение патологий беременности, а именно начиная с I или II триместра беременности, взаимосвязано с патологическим изменением большего числа исследуемых показателей. Во 2-й группе прослеживается тенденция к изменению аугментации и параметров отраженной волны на фоне данных патологий

Таблица 2. Взаимосвязь количества беременностей в анамнезе с показателями артериальной ригидности и суточной динамики ЦАД во 2 и 3-й группах

Table 2. Correlation between the number of pregnancies in history and indicators of arterial stiffness and daily dynamics of central aortic pressure in the 2nd and 3rd groups

2-я группа					
1–2 беременности			≥3 беременностей		
показатели	R	p	показатели	R	p
СрАД	-0,31	0,03	САДао	0,33	0,02
Alx	-0,38	0,002	ДАДао	0,31	0,03
PWVao	-0,33	0,02	СрАД	0,33	0,02
PWVao САД-100ЧСС60	-0,36	0,01	ИДП	0,45	0,001
–	–	–	ED	0,38	0,01
–	–	–	СНС САД	-0,31	0,03
–	–	–	СНС ДАД	-0,43	0,002
–	–	–	СНС САДао	-0,31	0,04
–	–	–	СНС ДАДао	-0,41	0,004
3-я группа					
1–2 беременности			≥3 беременностей		
показатели	R	p	показатели	R	p
ИДП	-0,33	0,02	PWVao	0,29	0,04
ВУП САД	-0,44	0,004	ABI	0,34	0,01
ВУП ДАД	-0,45	0,003	Офисное САД	0,3	0,03
САД	-0,31	0,02	Офисное ДАД	0,43	0,001
ДАД	-0,31	0,02	САД	0,34	0,01
СрАД	-0,29	0,04	ДАД	0,36	0,01
САДао	-0,31	0,02	СрАД	0,28	0,05
ДАДао	-0,33	0,02	САДао	0,29	0,04
RWTT	0,35	0,01	ДАДао	0,28	0,05
–	–	–	RWTT	-0,38	0,005
–	–	–	RWTT САД-100ЧСС60	-0,3	0,03

Примечание. СрАД – среднее гемодинамическое АД; Alx – среднесуточный AI; PWVao САД100ЧСС60 – PWVao, приведенная к САД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений 60 уд/мин; ED – длительность периода изгнания ЛЖ; СНС – степень ночного снижения; ВУП – величина утреннего подъема; ABI – лодыжечно-плечевой индекс; RWTT – время распространения отраженной волны; RWTT САД100ЧСС60 – RWTT, приведенное к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 уд/мин; здесь и далее в табл. 3, 4: R – коэффициент корреляции Спирмена, p – уровень достоверности.

беременности в анамнезе (табл. 3), что может предрасполагать к повышению основных показателей артериальной жесткости, взаимосвязи с которыми выявлены у женщин менопаузального возраста 3-й группы (табл. 4).

Обращает на себя внимание взаимосвязь раннего возникновения отеков во время беременности в анамнезе с нарушением суточного профиля центрального и периферического давления в менопаузальном возрасте. Протеинурия беременных в анамнезе ассоциирована с тенденцией к снижению эластичности сосудистой стенки во 2-й группе и повышению РЕР/ЕТ в менопаузе, что свидетельствует об увеличении постнагрузки и о формировании систолической дисфункции.

Наиболее значимые взаимосвязи наличия аборт в анамнезе получены во 2-й группе, где данный фактор положительно коррелирует с показателями артериальной жесткости: среднесуточной скоростью пульсовой волны в аорте – PWVao ($R=0,45$, $p=0,002$), индексом ригидности артерий – ASI ($R=0,43$, $p=0,002$), а также с нарушением

Таблица 3. Взаимосвязь патологий беременностей в анамнезе с показателями артериальной ригидности во 2-й группе

Table 3. Correlation between the pathologies of pregnancy in history with indicators of arterial stiffness in the 2nd group

Повышение АД					
с I–II триместра			в III триместре		
показатели	R	p	показатели	R	p
РЕР/ЕТ	0,2	0,03	PWVao	0,22	0,02
ASI	0,2	0,04	ASI	0,22	0,02
RWTT	0,22	0,02	dp/dt max	0,25	0,01
dp/dt max	0,2	0,04	ПАД	0,23	0,02
Alx	0,23	0,02			
Alx75	0,24	0,01			
Alxao к ЧСС75	0,2	0,04			
Отеки беременных					
с I–II триместра			в III триместре		
показатели	R	p	показатели	R	p
Alx75	0,23	0,02	ВУП САД	0,28	0,01
Alxao к ЧСС75	0,27	0,005	–	–	–
SEVR	0,26	0,01	–	–	–
SEVR к ЧСС75	0,33	0,0005	–	–	–
PPA к ЧСС75	-0,23	0,01	–	–	–
Протеинурия беременных					
показатели	R		p		
ASI	0,2		0,04		
CAVlao	0,2		0,04		

Примечание. РЕР – время периода напряжения; Alx75 – среднесуточный AI, приведенный к ЧСС 75 уд/мин; (dp/dt)max – максимальная скорость нарастания АД в аорте; Alxao к ЧСС 75 – AI в аорте Alxao, приведенный к ЧСС 75 уд/мин; ПАД – пульсовое АД; SEVR к ЧСС 75 – SEVR, приведенный к ЧСС 75 уд/мин; PPA к ЧСС 75 – PPA, приведенная к ЧСС 75 уд/мин; CAVlao – среднесуточный CAVI в аорте.

распространения отраженной волны AIx ($R=0,33$, $p=0,02$). При этом выкидыши в анамнезе в большей степени коррелируют с изменением субэндокардиального кровотока в менопаузальном возрасте, что характеризуют корреляции с SEVR ($R=0,52$, $p=0,00005$) и SEVR, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 уд/мин ($R=0,27$, $p=0,04$).

Обсуждение

Влияние возраста менархе и приема КОК на эластичность сосудистой стенки в настоящее время недостаточно изучено. Однако существуют данные о том, что КОК не влияют на артериальную ригидность [14]. Проведенное исследование выявило взаимосвязь данных факторов с SEVR и РЕР/ЕТ, что подтверждает патологическое влияние раннего возраста менархе и КОК на артериальную жесткость и необходимость дальнейших исследований.

Полученные результаты позволили конкретизировать сложившееся мнение о благоприятном воздействии беременности на сердечно-сосудистое здоровье женщины, основанное, к примеру, на доказанном снижении артериальной жесткости и уровня АД после беременности [15]. Так, исследование показало положительное влияние 1 или 2 беременностей на сосудистую стенку и патологическое повышение артериальной жесткости при 3 и более беременностях в анамнезе.

Таблица 4. Взаимосвязь патологий беременностей в анамнезе с показателями артериальной ригидности в 3-й группе

Table 4. Correlation between the pathologies of pregnancy in history with indicators of arterial stiffness in the 3rd group

Повышение АД					
с I–II триместра			в III триместре		
показатели	R	p	показатели	R	p
SEVR	0,2	0,04	ED	0,22	0,02
SEVR к ЧСС75	0,3	0,001	офисное ДАД	0,31	0,001
AASI	0,26	0,01	ДАД	0,26	0,01
CAVlao	0,25	0,01	ДАДао	0,19	0,05
PWVao САД100ЧСС60	0,21	0,02	СУП ДАД	0,27	0,01
Отеки беременных					
с I–II триместра			в III триместре		
показатели	R	p	показатели	R	p
RWTT САД100ЧСС60	0,23	0,01	РЕР	0,21	0,03
СНС САД	0,28	0,003	РЕР/ЕТ	0,25	0,01
СНС САДао	0,28	0,003	РРА	0,23	0,02
СНС ДАД	0,28	0,003	ВУП САД	-0,22	0,04
СНС ДАДао	0,26	0,01	–	–	–
СНС ПАД	0,22	0,02	–	–	–
СНС ПАДао	0,27	0,005	–	–	–
PWVao САД100ЧСС60	0,32	0,001	–	–	–
Протеинурия беременных					
показатели		R		p	
РЕР		0,25		0,01	
РЕР/ЕТ		0,38		0,00005	

Примечание. AASI – амбулаторный индекс ригидности сосудов, ПАДао – ПАД в аорте.

Несмотря на доказанную взаимосвязь патологий беременности в анамнезе с повышением артериальной жесткости [16], остается важным изучение их влияния в различных возрастных группах. Проведенное исследование показало, что АИ, наиболее чувствительный к наличию патологий беременности в анамнезе [17], наиболее значим для женщин с сохраненной репродуктивной функцией и в менопаузе уступает основным показателям артериальной ригидности.

В настоящее время активно изучается взаимосвязь патологий беременности с развитием ССЗ в будущем. Недооцененными остаются такие специфические факторы, как аборт и выкидыши в анамнезе, возраст менархе и прием КОК, показавшие достоверные корреляции с патологией сосудистой стенки.

Заключение

Патологии беременности, три и более беременности в анамнезе, ранний возраст наступления менархе, прием КОК, аборт и выкидыши в анамнезе взаимосвязаны с повышением артериальной ригидности в будущем, что предрасполагает женщин к развитию ССЗ. Проведение комплексного неинвазивного обследования женщинам, имеющим отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, позволит своевременно выявлять субклинические изменения сосудистой стенки для ранней профилактики и лечения ССЗ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. О.С. Иванова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; Е.Ю. Майчук – концепция и дизайн исследования, редактирование; С.В. Юренина – концепция и дизайн исследования, редактирование; И.В. Воеводина – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. OS Ivanova – research concept and design, data collection and processing, statistical processing, text writing, editing; EY Maychuk – study concept and design, editing; SV Yureneva – study concept and design, editing; IV Voevodina – study concept and design, editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Одобрение этики и согласие на участие. Все участницы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №01-18 от 25.01.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval and consent to participate. Written informed consent to participation was obtained from all patients. The study was approved by the local ethics committee of (№01-18, 25.01.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Bratsas A, et al. Arterial stiffening and systemic endothelial activation induced by smoking: The role of COX-1 and COX-2. *Int J Cardiol.* 2015;189:293-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.029
- Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J.* 2012;53(2):258-61. DOI:10.3349/ymj.2012.53.2.258
- Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, et al. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2012;30(1):17-33. DOI:10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f
- Wang M, Zhang J, Jiang LQ, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension.* 2007;50(1):219-27. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409
- Hashimoto J. Central Hemodynamics for Management of Arteriosclerotic Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(8):765-78. DOI:10.5551/jat.40717
- Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4-19 [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19

7. Merz NB, Johnson BD, Kelsey PSF, et al. Women's Ischemia Syndrome evaluation. Diagnostic, prognostic, and cost assessment of coronary artery disease in women. *Am J Manag Care.* 2001;7(10):959-65.
8. Villacorta L, Chang L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;21(2):137-47. DOI:10.1515/hmbci-2014-0048
9. Karimi L, Mattace-Raso FU, van Rosmalen J, et al. Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: the Rotterdam Study. *J Hypertens.* 2016;34(5):853-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000000861
10. O'Connor C, O'Higgins A, Segurado R, et al. Maternal arterial elasticity in the first trimester as a predictor of birthweight. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36(5):602-7. DOI:10.3109/01443615.2015.1127899
11. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, et al. Morning blood pressure surge is associated with arterial stiffness and sympathetic baroreflex sensitivity in hypertensive seniors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;305(6):H793-802. DOI:10.1152/ajpheart.00254.2013
12. Тенн О.Р. Особенности совладающего поведения женщин переходного возраста (30–35 лет), переживающих экзистенциальный кризис. *Вестн. Южно-уральского государственного университета. Серия: психология.* 2010;17(193):93-8 [Tenn OR. Features coping behaviour of women of awkward age (30–35 years), enduring existential crisis. *Vestnik yuzhno-ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: psikhologiya.* 2010;17(193):93-8 (in Russian)].
13. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, et al. Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age. *JAMA.* 2017;318(14):1367-76. DOI:10.1001/jama.2017.14588
14. Priest SE, Shenouda N, MacDonald MJ. Effect of sex, menstrual cycle phase, and monophasic oral contraceptive pill use on local and central arterial stiffness in young adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(2):H357-65. DOI:10.1152/ajpheart.00039.2018
15. Morris EA, Hale SA, Badger GJ, et al. Pregnancy induces persistent changes in vascular compliance in primiparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):633.e1-6. DOI:10.1016/j.ajog.2015.01.005
16. Orabona R, Sciatti E, Vizzardi E, et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):116-23. DOI:10.1002/uog.15893
17. Grand'Maison S, Pilote L, Okano M, et al. Markers of vascular dysfunction after hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2016;68(6):1447-58. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07907

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Профилактическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции

С.П. Синчихин[✉], Л.В. Степанян, Е.В. Проскурина, О. Насри, Е.С. Синчихина

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Аннотация

Актуальность. Высокая контагиозность и восприимчивость организма беременной к новой коронавирусной инфекции обуславливают актуальность не только изучения вопросов этиопатогенеза, но и разработки методов предупреждения развития данного заболевания.

Цель. Оценить профилактическую эффективность применения препарата, содержащего рекомбинантный интерферон альфа-2b (ИФН-α2b) и антиоксидантный комплекс у беременных в период их пребывания в семейном очаге новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 75 беременных, в семье которых были пациенты, инфицированные вирусом, вызывающим новую коронавирусную инфекцию. Лечение больных родственников проводилось на дому, так как заболевание у них протекало в неосложненной форме. Основную группу сформировали 37 беременных, которые проводили обработку слизистой оболочки носа препаратом, содержащим рекомбинантный ИФН-α2b в объеме 5000 МЕ и антиоксидантный комплекс (α-токоферола ацетат, лимонную и бензойную кислоты). Группу сравнения образовали 38 беременных, которые с профилактической целью не использовали какие-либо лекарственные средства. Все пациентки соблюдали общепринятые правила личной гигиены и поведения. Длительность профилактического применения указанного лекарственного средства зависела от получения отрицательного результата на возбудитель новой коронавирусной инфекции у инфицированного члена семьи. Проводилось исследование мазка из носо- и ротоглотки для обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР 1 раз в 5–7 дней.

Результаты. Противовирусная вакцинация не исключала инфицированность вирусом SARS-CoV-2. Профилактическая обработка слизистой оболочки носа препаратом, содержащим ИФН-α2b, в 6 раз снижала частоту заражения данным вирусным агентом у вакцинированных пациенток, находящихся в бытовом контакте с больным COVID-19. Бессимптомное и легкое течение новой коронавирусной инфекции наблюдалось у 3 (25%) и 7 (58,3%) пациенток из 12 инфицированных в основной группе и у 8 (22,9%) и 18 (51,4%) из 35 инфицированных в группе сравнения соответственно. Дальнейшее местное использование препарата, содержащего рекомбинантный ИФН-α2b и антиоксидантный комплекс, способствовало уменьшению длительности инфицированности и течения заболевания. Прогрессирование COVID-19 наблюдалось у невакцинированных пациенток с сопутствующей соматической патологией (сахарным диабетом, железодефицитной анемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др.): у 2 (16,7%) и 9 (25,7%) человек по группам соответственно.

Заключение. Применение рекомбинантного ИФН-α2b с антиоксидантным комплексом у беременных, находящихся в семейном очаге новой коронавирусной инфекции, является клинически целесообразным и высокоэффективным.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, рекомбинантный интерферон альфа-2b, эффективность профилактики

Для цитирования: Синчихин С.П., Степанян Л.В., Проскурина Е.В., Насри О., Синчихина Е.С. Профилактическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции.

Гинекология. 2022;24(2):114–119. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201448

Актуальность

Высокие темпы распространения новой коронавирусной инфекции, появление новых генетически измененных штаммов SARS-CoV-2, развитие тяжелых осложнений при данном заболевании, а также продолжающийся поиск эффективных методов его лечения подчеркивают чрезвычай-

ную актуальность любых научно-практических исследований по теме COVID-19 [1–3].

Следует особо подчеркнуть, что гестационный период делает женский организм более уязвимым для тяжелого течения коронавирусного заболевания. С одной стороны, во время беременности необходимы иммунологические из-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Синчихин Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: doc_sinчихin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Степанян Лусине Вардановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8285-3722

Проскурина Елена Владимировна – зав. женской консультацией ГБУЗ АО «Клинический родильный дом». E-mail: laskovaiamama@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0839-3972

Насри Онси – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: nasri.onsi@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0030-2389

Синчихина Екатерина Сергеевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: es.sinчихina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

[✉]Sergey P. Sinchikhin – D. Sci. (Med.), Prof., Astrakhan State Medical University. E-mail: doc_sinчихin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6184-1741

Lusine V. Stepanyan – Cand. Sci. (Med.), Astrakhan State Medical University. E-mail: lus-s84@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8285-3722

Elena V. Proskurina – Head of the clinic, “Clinical Maternity Hospital”. E-mail: laskovaiamama@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0839-3972

Onsi Nasri – Graduate Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: nasri.onsi@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0030-2389

Ekaterina S. Sinchikhina – Student, Astrakhan State Medical University. E-mail: es.sinчихina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-4349

Prophylactic efficacy of recombinant interferon alfa-2b in pregnant women during their stay in the family with SARS-CoV-2 infection: prospective study

Sergey P. Sinchikhin✉, Lusine V. Stepanyan, Elena V. Proskurina, Onsi Nasri, Ekaterina S. Sinchikhina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract

Background. The high contagiousness and susceptibility of a pregnant woman's body to a new coronavirus infection requires study not only of etiopathogenesis, but also of developing methods to prevent the development of this disease.

Aim. To evaluate the preventive effectiveness of the use of a drug containing recombinant interferon alfa-2b (IFN- α 2b) and an antioxidant complex in pregnant women during their stay in the family focus of a new coronavirus infection.

Materials and methods. 75 pregnant women were under observation, in whose family there were patients infected with the virus that causes a new coronavirus infection. Treatment of sick relatives was carried out at home, as the disease in them proceeded in an uncomplicated form. The main group was formed by 37 pregnant women who treated the nasal mucosa with a preparation containing recombinant IFN- α 2b in the amount of 5000 IU and an antioxidant complex (alpha-tocopherol acetate, citric and benzoic acids). The comparison group was formed by 38 pregnant women who did not use any drugs for prophylactic purposes. All patients observed generally accepted rules of personal hygiene and behavior. The duration of prophylactic use of the indicated medicinal product depended on obtaining a negative result for the causative agent of a new coronavirus disease, an infected family member. A smear from the nasopharynx and oropharynx was examined to detect SARS-CoV-2 RNA by PCR once every 5–7 days. **Results.** COVID-19 vaccination did not exclude infection with the SARS-CoV-2. Preventive treatment of the nasal mucosa with an IFN- α 2b containing drug reduced the risk of infection with this viral agent in vaccinated patients who were in household contact with a patient with COVID-19 by 6 times. Asymptomatic and mild course of a new coronavirus infection was observed in 3 (25%) and 7 (58.3%) patients of 12 infected women from the main group and in 8 (22.9%) and 18 (51.4%) patients of 35 infected women from the comparison group, respectively. Further local use of the drug containing recombinant IFN- α 2b and an antioxidant complex contributed to a decrease in the duration of infection and the course of the disease. Progression of COVID-19 was observed in unvaccinated patients with concomitant somatic pathology (diabetes mellitus, iron deficiency anemia, cardiovascular diseases, etc.): 2 (16.7%) and 9 (25.7%) people in groups, respectively.

Conclusion. The use of recombinant IFN- α 2b with an antioxidant complex in pregnant women with a family focus of new coronavirus infection is clinically appropriate and highly effective.

Keywords: pregnant women, COVID-19, recombinant interferon alfa-2b, preventive efficacy

For citation: Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Proskurina EV, Nasri O, Sinchikhina ES. Prophylactic efficacy of recombinant interferon alfa-2b in pregnant women during their stay in the family focus of new coronavirus infection. *Gynecology*. 2022;24(2):114–119. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201448

менения в виде абсолютного снижения Т-клеток, которые создают благоприятный фон для имплантации эмбриона, роста и созревания плаценты [2, 4, 5]. С другой стороны, SARS-CoV-2 в первую очередь поражает органы дыхательной и сердечно-сосудистой системы, т.е. те органы, которые в конце гестационного периода испытывают дополнительную нагрузку [2].

По данным американских ученых, в США беременные с COVID-19 в 2 раза чаще переводятся для дальнейшего лечения в отделения интенсивной терапии, чем небеременные пациентки аналогичного возраста [2, 6]. Шведские врачи также указывают на то, что родившие женщины с COVID-19 почти в 6 раз чаще попадают в отделения интенсивной терапии, чем их небеременные сверстницы [6].

Отечественные ученые отмечают, что инфицированность возбудителем нового коронавирусного заболевания среди беременных в 3 раза выше, чем среди небеременных женщин [7]. При этом железодефицитная анемия может рассматриваться как фактор риска заболеваемости и летальности беременных при COVID-19 наряду с гестационным сахарным диабетом и бронхиальной астмой [8].

Новая коронавирусная инфекция может протекать по-разному: от бессимптомного течения до развития крайне тяжелого состояния [1]. При легкой форме заболевания лечение может быть организовано в домашних условиях. При этом, безусловно, риск инфицирования членов семьи при контакте с больным человеком значительно возрастает [2]. Поэтому важным вопросом являются меры профилактики от COVID-19 в семейном очаге инфекции.

Основными входными воротами для возбудителей респираторных вирусных заболеваний является эпителий верхних дыхательных путей [2, 3]. При попадании вируса SARS-CoV-2 в дыхательные пути наблюдается подавление

активности выведения ринобронхиального секрета и разрушение эпителиоцитов, что дает возможность вирусу проникнуть в периферическую кровь с последующим поражением других органов [2].

Приводятся данные о том, что в начале инфицирования вирусом SARS-CoV-2 клетки организма недостаточно активно вырабатывают интерферон (ИФН), что может являться одной из ведущих причин последующего неблагоприятного течения COVID-19 [8, 9]. Поэтому применение препаратов, содержащих ИФН, является вполне целесообразным не только для лечения, особенно на начальных этапах развития новой коронавирусной инфекции, но и для предупреждения поражения клеток указанным вирусом [9, 10].

К оригинальным комбинированным препаратам, которые содержат рекомбинантный интерферональфа-2b (ИФН- α 2b) и антиоксидантный комплекс (α -токоферола ацетат, лимонную и бензойную кислоты), относится российский препарат Виферон®. Известно, что рекомбинантный ИФН получают генно-инженерным путем, а не из донорской крови. Этот факт полностью исключает возможность инфицирования пациента биопатогенными вирусами и микроорганизмами человеческого происхождения [11]. Кроме того, в многочисленных исследованиях доказана одинаковая терапевтическая эффективность рекомбинантного и натурального ИФН [12, 13].

Противовирусное действие экзогенно введенного ИФН обусловлено его взаимодействием со специфическими мембранными рецепторами, после чего происходит индукция клетками организма фермента протеинкиназы, которая подавляет транскрипцию и трансляцию вирусов, обуславливая прекращение их репликации, а также выход из клетки [10]. Важно отметить, что резистентные к ИФН формы вирусов не формируются [9, 10].

Таблица 1. Общая характеристика наблюдаемых пациенток		
Table 1. The general characteristics of observation patients		
Оцениваемый фактор	Беременные пациентки	
	Основная группа (n=37)	Группа сравнения (n=38)
<i>Возраст, лет</i>		
От 18 до 21	11 (29,7%)	13 (34,2%)
От 21 до 30	17 (45,9%)	15 (39,5%)
От 30 до 45	9 (24,3%)	10 (26,3%)
<i>Социальный статус</i>		
Домохозяйки	9 (24,3%)	11 (28,9%)
Учащиеся	12 (32,4%)	9 (23,7%)
Служащие	7 (18,9%)	6 (15,8%)
Рабочие специальности	9 (24,3%)	12 (31,6%)
<i>Паритет беременности</i>		
Первородящие	12 (32,4%)	14 (36,8%)
Повторнобеременные	25 (67,6%)	24 (63,2%)
<i>Отсутствуют соматические и гинекологические заболевания</i>		
Экстрагенитальная патология	18 (48,6%)	17 (44,7%)
Гинекологические заболевания	9 (24,3%)	11 (28,9%)
<i>Физиологически протекающая беременность</i>		
Наблюдались акушерские осложнения в течение настоящей беременности	20 (54,1%)	19 (50,0%)

В присутствии вспомогательных антиоксидантных веществ, входящих в состав препарата Виферон®, возрастает специфическая противовирусная активность ИФН и усиливается его иммуномодулирующее действие [10].

Учитывая, что основное место проникновения в организм SARS-CoV-2 и других вирусов, вызывающих респираторные заболевания, является слизистая носовой полости, очевидна необходимость первоочередной защиты именно клеток указанной области [2, 3]. Форма выпуска препарата Виферон® в виде мази и геля делает удобным его местное применение для профилактики респираторных вирусных инфекционных заболеваний. Мазевая основа является ги-

Рис. 1. Проведение антиковидной вакцинации до периода наблюдения.

Fig.1. Anti-Covid-19 vaccination before the observation period.



дрофобной, что обеспечивает высокую степень биодоступности ИФН с сухих поверхностей. Гелевая основа обеспечивает пролонгацию воздействия препарата и долгое его сохранение на влажной поверхности оболочки. Следует отметить, что Виферон® относится к немногим препаратам, которые разрешены к применению в гестационном периоде и во время грудного вскармливания.

Цель исследования – оценить профилактическую эффективность препарата, содержащего рекомбинантный ИФН-α2b и антиоксидантный комплекс, у беременных в период их пребывания в семейном очаге новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Под проспективным наблюдением находилось 75 беременных пациенток, проживавших вместе с членами семьи, из которых 1 или более человек были инфицированы вирусом, вызывающим новую коронавирусную инфекцию. Лечение больных родственников проводилось на дому, так как заболевание у них протекало в неосложненной форме. Наблюдаемые нами пациентки были разделены на 2 группы.

Основную группу сформировали 37 беременных, которые, следуя нашим рекомендациям, 3 раза в день обрабатывали слизистую оболочку носа гелем или мазью Виферон®. Для од-

Таблица 2. Профилактическая эффективность местного применения препарата, содержащего рекомбинантный ИФН-α2b и антиоксидантный комплекс

Table 2. Prophylactic efficacy of local application of the drug containing recombinant alfa-2b-interferon and an antioxidant complex

Проведение исследования на выявление РНК SARS-CoV-2	Беременные пациентки					
	Основная группа (использовался ИФН-содержащий препарат)			Группа сравнения (не применялся ИФН-содержащий препарат)		
	общее количество (n=37)	невакцинированные (n=30)	вакцинированные (n=7)	общее количество (n=38)	невакцинированные (n=30)	вакцинированные (n=8)
Коронавирусная инфицированность не обнаружена	25 (67,6%)	19 (63,3%)	6 (85,7%)	5 (13,2%)	1 (3,3%)	2 (25%)

Примечание. Достоверность различий при сравнении изучаемых показателей между пациентками из групп составила $p < 0,01$. Здесь и в табл. 3: метод статистического анализа – критерий хи-квадрат Пирсона.

Таблица 3. Инфицированность у вакцинированных пациенток, находящихся в семейном очаге инфекции

Table 3. Infection in vaccinated women in the family focus of infection

Проведение ПЦР на выявление SARS-CoV-2	Беременные пациентки			
	Основная группа – использовался ИФН-содержащий препарат (n=37)		Группа сравнения – не применялся ИФН-содержащий препарат (n=38)	
	невакцинированные (n=30)	вакцинированные (n=7)	невакцинированные (n=30)	вакцинированные (n=8)
Обнаружен вирус SARS-CoV-2	11 (36,6%)	1 (14,3%)	29 (96,7%)	6 (75%)

Примечание. Достоверность различий при сравнении изучаемых показателей между пациентками из групп составила $p < 0,01$.

нократной обработки использовали выдавливаемое из тубы содержимое, объем которого в диаметре составлял 1 см, что обеспечивало дозировку ИФН, равную 5000 МЕ. Использовали индивидуальный подход к назначению лекарственной формы в виде геля или мази. Гель рекомендовали пациенткам, имеющим увлажненную слизистую, мазь – при ощущении сухости.

Группу сравнения образовали 38 беременных, которые с профилактической целью не использовали какие-либо лекарственные средства.

Вместе с тем следует отметить, что все наблюдаемые нами пациентки были ориентированы на строгое соблюдение общепринятых правил личной гигиены и поведения, которые направлены на снижение вероятности заражения вирусными заболеваниями дыхательных путей (ношение лицевой маски, проветривание помещений, частое мытье рук и др.).

Профилактическое местное применение лекарственного средства Виферон® составляло от 10 до 20 дней и зависело не только от клинического выздоровления близкого родственника, находящегося в бытовом контакте с наблюдаемой нами беременной пациенткой, но и от его отрицательного результата на SARS-CoV-2.

Проводили исследование мазка из носо- и ротоглотки для выявления РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР 1 раз в 5–7 дней.

Результаты

Пациентки из сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, репродуктивному анамнезу, сопутствующей соматической и акушерской патологии, а также наблюдаемому гестационному сроку (табл. 1). Основная часть пациенток в группах не была вакцинирована от COVID-19. Вместе с тем в каждой группе находилось определенное число женщин, которые полностью прошли антиковидную вакцинацию до или во время настоящей беременности (рис. 1).

Необходимо сразу отметить, что на какие-либо аллергические и другие нежелательные эффекты при применении геля и мази Виферон® пациентки не указывали. Профилактическая эффективность местного применения рекомбинантного ИФН- α 2b с антиоксидантным комплексом у беременных представлена в табл. 2.

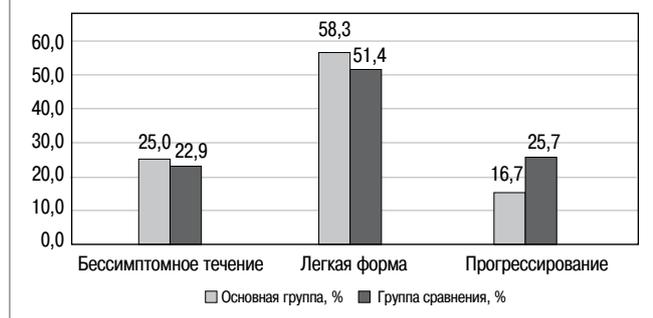
Из данной таблицы видно, что число пациенток, инфицированных SARS-CoV-2, которые местно использовали Виферон® с профилактической целью, было в 5 раз меньше, чем число тех, кто данный препарат не использовал. Другими словами, индекс эффективности профилактического применения мази или геля данного ИФН-содержащего препарата против инфицирования SARS-CoV-2 составил 5 ($p < 0,01$). Следует отметить, что эффективность профилактики и лечения респираторных вирусных заболеваний у детей и взрослых с помощью рекомбинантного ИФН- α 2b была показана и другими исследователями [9, 10, 13].

Представляется интересным рассмотреть инфицированность вирусом, вызывающим COVID-19, у вакцинированных пациенток среди сравниваемых групп (табл. 3). Из указанной таблицы видно, что противокоронавирусная вакцинация не исключает инфицированность вирусом SARS-CoV-2. Однако дополнительная профилактическая обработка слизистой оболочки верхних дыхательных путей ИФН-содержащим препаратом значительно (в 6 раз) снижала риск заражения данным вирусным агентом вакцинированных пациенток, находящихся в бытовом контакте с больным COVID-19.

Бессимптомное и легкое течение нового коронавирусного заболевания наблюдалось у 3 (25%) и 7 (58,3%) пациенток из

Рис. 2. Клиническое течение нового коронавирусного заболевания у инфицированных пациенток.

Fig.2. The clinical course of a novel coronavirus disease in infected patients.



12 инфицированных женщин основной группы и у 8 (22,9%) и 18 (51,4%) наблюдаемых из 35 инфицированных пациенток группы сравнения соответственно (рис. 2). При этом было отмечено, что дальнейшее местное использование препарата Виферон® способствовало уменьшению длительности инфицированности и течения данного заболевания.

Прогрессирование COVID-19 наблюдалось преимущественно у невакцинированных пациенток с сопутствующей соматической патологией (сахарным диабетом, железодефицитной анемией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и др.) и требовало их перевода для дальнейшего лечения в специализированный госпиталь: у 2 (16,7%) и 9 (25,7%) инфицированных человек по группам соответственно.

Заключение

Таким образом, следует считать, что интраназальное введение ИФН-содержащего препарата Виферон® в форме мази или геля позволяет предупреждать проникновение вируса SARS-CoV-2, а также ограничивать возможность его репликации в верхних дыхательных путях, что свидетельствует о его профилактической эффективности. Побочных действий препарата зарегистрировано не было, что позволяет сделать вывод не только об эффективности, но и о безопасности препарата. Применение рекомбинантного ИФН- α 2b с антиоксидантным комплексом у беременных, находящихся в семейном очаге новой коронавирусной инфекции, является не только патогенетически обоснованным, но и клинически целесообразным, что позволяет рекомендовать его с профилактической целью в период высокой заболеваемости COVID-19.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work,

drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., и др. Методические рекомендации Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19 Минздрава России. 2022. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf Ссылка активна на 17.02.2022 [Adamian LV, Artyumuk NV, Bezhenar' VF, et al. Metodicheskie rekomendatsii Organizatsiia okazaniia meditsinskoj pomoshchi beremennym, rozhenitsam i novorozhdennym pri novej koronavirusnoy infektsii COVID-19 Minzdrava Rossii. 2022. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf Accessed: 17.02.2022 (in Russian)].
- Синчихин С.П., Степанян Л.В., Мамиев О.Б. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных: клиническая лекция. *Гинекология*. 2020;22(2):6-16 [Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Mamiev OB. New coronavirus infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women: clinical lecture. *Gynecology*. 2020;22(2):6-16 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.2.2001291
- Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М.: МИА, 2019; с. 395-419. [Brico NI, Onishchenko GG, Pokrovsky VI. Guide to the epidemiology of infectious diseases. Moscow: MIA. 2019; p. 395-419 (in Russian)].
- 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
- Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Ожирение и здоровье женщины: от менархе до менопаузы. *Гинекология*. 2019;21(5):7-11 [Tsallagova EV, Prilepskaya VN. Obesity and women's health: from menarche to menopause. *Gynecology*. 2019;21(5):7-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.5.190732
- Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):819-22. DOI:10.1111/aogs.13901
- Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., и др. Материнская смертность и near miss при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Проблемы репродукции*. 2021;27(5):114-20 [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, et al. Maternal mortality and critical conditions (near miss) in COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Far East. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(5):114-20 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro202127051114
- Синчихин С.П., Степанян Л.В., Атуева Л.М., и др. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных. *Гинекология*. 2021;23(6):592-6 [Sinchikhin SP, Stepanyan LV, Atueva LM, et al. Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women. *Gynecology*. 2021;23(6):592-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.6.201340
- Фельдблюм И.В., Девятков М.Ю., Гендлер А.А., и др. Эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b при интраназальном применении для экстренной профилактики COVID-19 у ме-

- дицинских работников. *Инфекционные болезни*. 2021;19(1):26-32 [Feldblum IV, Devyatkov MYu, Gendler AA, et al. The efficacy of intranasal recombinant interferon alfa-2b for emergency prevention of COVID-19 in healthcare workers. *Infectious diseases*. 2021;19(1):26-32 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2021-1-26-32
10. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Маннанова И.В., и др. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в условиях пандемии COVID-19. *Лечащий Врач*. 2020;(12):56-60 [Ponezheva ZB, Grishaeva AA, Mannanova IV, et al. Preventive efficacy of interferon α -2b in the COVID-19 pandemic. *Lechaschi Vrach*. 2020;(12):56-60 (in Russian)]. DOI:10.26295/OS.2020.29.66.011
11. Деленян. Н.В., Ариненко Р.Ю., Мешкова Е.Н. Виферон. Новый противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. М.: Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, 1998 [Delenian. NV, Arinenko RIu, Meshkova EN. Viferon. Novyi protivovirusnyi i immunomoduliruiushchii preparat dlia detei i vzroslykh. Moscow: Nauchno-issledovatel'skii institut epidemiologii i mikrobiologii im. N.F. Gamalei, 1998 (in Russian)].
12. Селькова Е.П., Калюжин О.В. ОРВИ и грипп: в помощь практикующему врачу. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015 [Sel'kova EP, Kaliuzhin OV. ORVI i gripp: v pomoshch' praktikuiushchemu vrachu. Moscow: Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo", 2015 (in Russian)].
13. Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Понежева Л.О., и др. Клинико-иммунологическая эффективность комбинации ректальной и интраназальной форм рекомбинантного интерферона альфа-2b в терапии острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(8(II)):62-6 [Ponezheva JB, Kupchenko AN, Ponezheva LO. Clinical and immunological efficacy of rectal and intranasal forms combination of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of acute respiratory viral infections. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(8(II)):62-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Predictors of Mental health in Pregnant Women: Application of the theory of planned behavior

Zeinab Jalambadani^{✉1}, Zakieh Sadat Hosseini²

¹Torbat Jam Faculty of Medical Sciences, Torbat Jam, Iran;

²Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Abstract

Aim. The purpose of this study was to predictors of mental health in pregnant women based on theory of planned behavior referred to Iran health centers during the COVID-19 in 2021.

Materials and methods. This study was cross-sectional study that was conducted on 250 pregnant women. Pregnant women completed General Health Questionnaire (GHQ) and theory of planned behavior questionnaire. The data were analyzed with SPSS software version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) through running Pearson Correlation statistical tests, descriptive statistics methods including frequency, percentage, mean, standard deviation scores. The Kruskal-Wallis test was used for normally distributed variable. The significance level of the tests was considered to be 0.05.

Results. There was a significant correlation between mental health disorders and some personal and socioeconomic factors. The findings showed that all structures attitude ($r=0.69, p<0.001$), subjective norms ($r=0.58, p<0.001$) and perceived behavioral control ($r=0.56, p<0.001$) and intention ($r=0.51, p<0.001$) had significant correlations with mental health. Among the variables entered into the regression model, attitude, subjective norms and perceived behavioral control were able to predict 65 percent of variance of mental health among the participants ($F=60.75, R=0.66, R^2=0.65$).

Conclusion. It is necessary to plan for appropriate care in order to prevent the occurrence of mental disorders among this vulnerable group.

Keywords: mental health, pregnant women, general health questionnaire

For citation: Jalambadani Z, Hosseini Z. Predictors of Mental health in Pregnant Women: Application of the theory of planned behavior. *Gynecology*. 2022;24(2):120–125. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201359

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Предикторы психического здоровья у беременных женщин: пример использования теории запланированного поведения

З. Джаламбадани^{✉1}, З. Хоссейни²

¹Торбат-Джамский факультет медицинских наук, Торбат-Джам, Иран;

²Университет Тарбият Модарес, Тегеран, Иран

Аннотация

Цель. Выявление предикторов психического здоровья беременных женщин, поступивших в медицинские центры Ирана во время COVID-19 в 2021 г., с использованием теории запланированного поведения.

Материалы и методы. Данное исследование было поперечное исследование и включало 250 беременных женщин. Беременные женщины заполняли опросник общего состояния здоровья (GHQ) и опросник теории запланированного поведения. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения SPSS версии 20 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США) с применением коэффициента корреляции Пирсона, методов описательной статистики, включая частоту, процент, среднее значение, стандартное отклонение. Критерий Краскела-Уоллиса использовался для нормально распределенных величин. Уровень значимости был принят равным 0,05.

Результаты. Выявлена статистически значимая корреляция между нарушениями психического здоровья и некоторыми личностными и социально-экономическими факторами. Согласно полученным данным, все компоненты отношения ($r=0,69, p<0,001$), субъективные нормы ($r=0,58, p<0,001$), осознанный поведенческий контроль ($r=0,56, p<0,001$), намерения ($r=0,51, p<0,001$) имели достоверную корреляцию с психическим здоровьем. Среди переменных, введенных в регрессионную модель, отношение, субъективные нормы и осознанный поведенческий контроль смогли предсказать 65% дисперсии психического здоровья среди участниц ($F=60,75, R=0,66, R^2=0,65$).

Заключение. Необходимо планировать соответствующий уход, чтобы предотвратить возникновение психических расстройств среди этой уязвимой группы.

Ключевые слова: психическое здоровье, беременные женщины, опросник общего состояния здоровья

Для цитирования: Джаламбадани З., Хоссейни З. Предикторы психического здоровья у беременных женщин: пример использования теории запланированного поведения. *Гинекология*. 2022;24(2):120–125. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201359

Introduction

Mental health challenges during pregnancy can also lead to an increased risk for the children of emotional or cognitive problems over the long term [1]. Little research has been done

to examine the impact of natural disasters on pregnant women's mental health and or birth outcomes. There is currently no evidence suggesting an increased risk of miscarriage or early pregnancy loss during Covid-19. There is also no increased risk

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Джаламбадани Зейнаб – каф. общественного здоровья Торбат-Джамского фак-та медицинских наук. E-mail: jalambadaniz@gmail.com; jalambadaniz@trjums.ac.ir; ORCID: 0000-0003-0803-7679

Хоссейни Закисадат – аспирант каф. санитарного просвещения и укрепления здоровья фак-та медицинских наук Университета Тарбият Модарес. ORCID: 0000-0002-1282-6569

[✉]Zeinab Jalambadani – Torbat Jam Faculty of Medical Sciences. E-mail: jalambadaniz@gmail.com; jalambadaniz@trjums.ac.ir; ORCID: 0000-0003-0803-7679

Zakieh Sadat Hosseini – Graduate Student, Tarbiat Modares University. ORCID: 0000-0002-1282-6569

of birth defects. Widespread prevalence of infectious disease, such as COVID-19, are associated with psychological distress and symptoms of mental illness [2]. Psychiatrists across the world should be aware of these manifestations, their correlates, and strategies to manage them that encompass both the needs of specific populations [3] and the precautionary measures necessary to contain the spread of COVID-19 [4]. They should also be aware of lacunae in the existing literature, which may need to be filled in over time through more widespread clinical experience and research. One study has provided rough estimates of the frequencies of individual mental health symptoms, with anxiety being the commonest. Anxiety was associated with impaired sleep in both studies examining this link [4]. In the population-based study, female gender, being a student, having symptoms suggestive of COVID-19, and poor perceived health were associated with higher rates of anxiety and depression. It is needed for health education programs, in order to be effective, to recognize the behavior and the factors involved in this process in order to change or modify or replace them by new behaviors and habit. To have an intervention, having a suitable and capable model to change people's behaviors is a special priority. According to existing studies, suitable and capable model involved a function of factors: knowledge, attitude, motivation, performance and skills, individual beliefs and culture and society. One of the theories used to predict a person's behavior is the theory of planned behavior, which predicts a person's intention to perform a behavior [5].

The theory of planned behavior (TPB) is taken in many studies, including: teaching healthy behaviors, family planning, multivitamin consumption, breast cancer for the purposes mentioned.

The theory of planned behavior was proposed by Icek Ajzen in 1985 in his article entitled "From intention to actions: A theory of planned behavior" [6]. This theory was developed from the Theory of Reasoned Action (TRA), which was proposed by Martin Fishbein and Icek Ajzen in 1980. The TPB is comprised of five constructs that collectively represent a person's actual control over the behavior. First of which is Attitude; this refers to the degree to which a person has a favorable or unfavorable evaluation of the behavior of interest. It entails a consideration of the outcomes of performing the behavior. The next is intention; this refers to the motivational factors that influence a given behavior. The stronger the intention to perform a behavior, the more likely that behavior will be performed. The third factor is subjective norm which refers to the belief about whether most people approve or disapprove a given behavior. It related to a person's beliefs about whether peers and people of importance to the person think he or she should engage in the behavior. The next aspect is known as perceived behavioral control and this refers to a person's perception of the easiness or difficulty of performing the behavior of interest. Perceived behavioral control varies across situations and actions. It results in a person situation-based perceptions of behavioral control. This construct of the theory was added later, and created the shift from the Theory of Reasoned Action (TRA) to the Theory of Planned Behavior (TPB) [6].

The review of prior studies indicates that there has never been study yet on Mental health in pregnant women based on the TPB of pregnant women in Iran. Therefore, in this study, we hypothesized that TPB could be a fundamental framework to predict and explain the Mental health among Iranian pregnant women. With a view to providing a basis for future studies.

The purpose of this study was to predictors of mental health in pregnant women based on theory of planned behavior referred to Iran health centers during the COVID-19 in 2021.

Materials and methods

This study was cross-sectional in design. The sample of this study was included 250 pregnant women in Iran 2021. The samples were enrolled in the study, according to the inclusion criteria: age of adult females between 18 years and older, pregnant, literate with Iranian nationality, at any stage of pregnancy. Exclusion criteria: disease, drug use.

The formula was utilized for the calculation of the sample size, in which the power of study considered was 80%, $P=0.63$, $Q=0.37$, $d=0.1 \times P$ and $\alpha=0.05\%$ [7]. According to the formula, the sample size was 250.

$$n = ((Z_{1-\alpha/2})^2 (P \times q)) / (d)^2 = (0.750 / 0.003)^2 \sim 250$$

The structured questionnaire included women's sociodemographic information, such as age, marital status, level of education and form of employment. Mental health status the 28-item General Health Questionnaire (GHQ) [8] is a well validated questionnaire aimed at detecting those with an increased risk of suffering a diagnosable psychiatric disorder. The GHQ-28 has been divided into four subscales. These are: somatic symptoms (items 1–7); anxiety/insomnia (items 8–14); social dysfunction (items 15–21), and severe depression (items 22–28) [9]. The minimum score for the 28 version is 0, and the maximum is 84. Higher GHQ-28 scores indicate higher levels of distress. Goldberg suggests that participants with total scores of 23 or below should be classified as non-psychiatric, while participants with scores >24 may be classified as psychiatric, but this score is not an absolute cut-off. It is recommended that each researcher derive a cut-off score based on the mean of their respective sample [10].

The second part included questions related to theory of planned behavior structures. Behavioral scale (2 questions), intention (2 questions), attitude (4 questions), subjective norms (4 questions), and perceived behavioral control (2 questions). The TPB questionnaire was checked in terms of measured through content validity ratio (0.80) and content validity index (0.85). Cronbach's alpha was also used to measure the reliability of the questionnaire. The value of Cronbach's alpha coefficients was found at acceptable levels as following: for the behavioral variable (0.90) intention (0.92), attitude (0.85), mental norms (0.90) and perceived behavioral control (0.87).

The TPB questionnaire was designed based on a study by Francis Jillian [11].

The questionnaire was checked in terms of measured through content validity ratio (0.80) and content validity index (0.85). Cronbach's alpha was used for evaluating constructs reliability [12], and Average Value Extract score (AVE) was selected for evaluating convergent validity [13]. The results of Exploratory Factor Analysis show that the five factors (attitude, subjective norms, perceived behavioral control intention, behavioral) were extracted through Varimax with Kaiser Normalization rotation that explained 72% of the variance in the data. The Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy value equals 0.782, whereas Bartlett's test of sphericity yielded a p -value of <0.001. Structural analysis using the goodness of fit indices was performed to test the model fit of the proposed theoretical framework.

The value of Cronbach's alpha coefficients was found at acceptable levels as following: for the behavioral variable (0.90) intention (0.92), attitude (0.85), mental norms (0.90) and perceived behavioral control (0.87).

Written consent was obtained from the selected participants prior to entering the study and they were assured of the confidentiality of the information. After obtaining the willingness

Table 1. Frequency distribution of mental health of women studied based on different demographic variables

Variable	P-value	Total	Suspected of mental disorder	Healthy
<i>Age, n (%)</i>				
18–20		53 (21.2)	27 (33.8)	80 (32)
21–23		72 (28.8)	19 (26.4)	53 (73.6)
24–26		79 (31.6)	19 (26.8)	52 (73.2)
>27		46 (18.1)	24 (52.2)	22 (47.8)
<i>Education, n (%)</i>				
Illiteracy	0.01	30 (12)	20 (66.7)	10 (33.3)
Elementary		59 (23.6)	19 (32.2)	40 (67.8)
Middle school		72 (28.8)	16 (22.2)	56 (77.8)
Diploma		73 (29.2)	20 (27.4)	53 (72.6)
Higher than diploma		16 (6.4)	4 (25)	12 (75)
<i>Job, n (%)</i>				
Housewife	0.50	239 (95.6)	75 (31.4)	164 (68.6)
Employed		11 (4.4)	4 (36.4)	7 (63.6)
<i>Spouse education, n (%)</i>				
Illiteracy	0.06	12 (4.8)	6 (50)	6 (50)
Elementary		54 (21.6)	19 (35.2)	35 (64.8)
Middle school		75 (30)	33 (30.7)	52 (69.3)
Diploma		75 (30)	24 (32)	51 (68)
Higher than diploma		34 (13.6)	7 (20.6)	27 (79.4)
<i>Wife's job, n (%)</i>				
Farmer	0.23	25 (10)	10 (40)	15 (60)
Manual worker		66 (26.4)	20 (30.3)	46 (69.7)
Freelance job		92 (36.8)	27 (29.3)	65 (70.7)
		31 (12.4)	7 (22.6)	24 (77.4)
<i>Administrative job, n (%)</i>				
Unemployed		9 (3.6)	3 (33.3)	6 (66.7)
Others		27 (10.8)	12 (44.4)	15 (55.6)
<i>Number of children, n (%)</i>				
No children	0.02	130 (52)	34 (26.2)	96 (73.8)
Single child		69 (27.6)	21 (30.4)	48 (69.6)
Two children and more		51 (20.4)	24 (47.1)	27 (52.9)
<i>Marriage age, n (%)</i>				
14–20	0.40	122 (48.8)	35 (28.7)	87 (71.3)
21–25		91 (36.4)	27 (29.7)	64 (70.3)
<26		37 (14.8)	20 (54.1)	17 (45.9)
<i>Housing, n (%)</i>				
Personal	0.30	138 (55.2)	41 (29.7)	97 (70.3)
Rental		36 (14.4)	12 (33.3)	24 (66.7)
Living with relatives		76 (30.4)	26 (34.2)	50 (65.8)
<i>The economic situation, n (%)</i>				
Bad	0.03	86 (34.4)	38 (44.2)	48 (55.8)
Medium		122 (48.8)	27 (22.1)	95 (77.9)
Good		42 (16.8)	14 (33.3)	28 (66.7)

of the samples to participants in the study; the questionnaire was distributed among them based on the predetermined timespan for filling it. Finally, the data were analyzed with SPSS software version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) through running

Table 2. Mental disorders by physical disorder, anxiety, social dysfunction, depression

Таблица 2. Психические расстройства в зависимости от наличия соматического заболевания, тревоги, социальной дисфункции, депрессии

Type of disorder	Healthy	Suspected of mental disorder
Physical Disorder	187 (75.6)	63 (24.4)
Anxiety	186 (74.4)	64 (25.6)
Social dysfunction	190 (76)	60 (24)
Depression	144 (57.6)	106 (42.4)
Total	171 (68.4)	79 (31.6)

Pearson Correlation statistical tests, descriptive statistics methods including frequency, percentage, mean, standard deviation scores. The Kruskal-Wallis test was used for normally distributed variable. The significance level of the tests was considered to be 0.05.

Results

In this study, 250 pregnant women with a mean age of 25.2±5.5 years were studied. The mean age of women suspected of having mental disorders was 26.4±6.1 years. Considering Line 6, 36.6% were suspected of having mental health disorders, and considering Line 2 was different for different dimensions of mental health, the symptoms suspected of depression were 42.4%, respectively, and the symptoms of anxiety were suspected to be 25.6%. 6%, suspected symptoms of physical disorder. There were 24.4% and symptoms suspected of social dysfunction in 24% of women. Therefore, pregnant women in this study suffered more from depressive symptoms (Table 1). More than half of the women had 52.4 percent primary and secondary education, 95.6percent had a housewife, and more than two-thirds had a maximum of 79.6 percent had one child, and only 16.8 percent had a good economic situation. The highest prevalence of suspected mental disorder in the age group of 31 years and more was 52.2% and the lowest rate was related to the age group of 21–21 years and 26.4%. The highest prevalence of disorders was 66.7% in the group of illiterate mothers compared to mothers with higher education.

Mothers with two or more children reported the highest prevalence of 47.1 percent, and the group without children reported the lowest prevalence of mental disorders at 26.2 percent. Mothers in good economic condition showed the lowest rate of 33.3 percent and in bad and unfavorable conditions, the highest rate of 44.2 percent. Only 22 percent of those surveyed had an unwanted pregnancy, and the prevalence of the disorder in this group was about twice that of those who planned and planned their pregnancies. About 90% of the women studied had the consent of their husbands or those around them during the pregnancy, and the prevalence of disorders in this group was at least half that of those who did not have such support. In terms of gestational age, most disorders were seen in the third trimester and in terms of rank, in higher pregnancies (Table 2).

Relationships between constructs

The Pearson correlation coefficient was used to determine the correlation between constructs from theory of planned behavior. Attitude ($r=0.69, p<0.001$), perceived behavioral control ($r=0.56, p<0.001$), subjective norms ($r=0.58, p<0.001$) and intention ($r=0.51, p<0.001$) were significantly and strongly correlated with the mental health of pregnant women.

Among the variables entered into the regression model, attitude, subjective norms and perceived behavioral control were able to predict 65 percent of variance of mental health among the participants ($F=60.75, R=0.66, R^2=0.65$).

Discussion

This study was carried out as a cross-sectional study. This study aimed to predictors of mental health in pregnant women based on theory of planned behavior referred to Iran health centers during the COVID-19 in 2021.

The results show that all attitude variables, subjective norms, PBC and intention can explain the mental health and in this regards the subjective norms had the greatest power of predictor among all variables. Our finding suggests that pregnant women who have higher perception and cognition levels, show a better mental health on a regular basis despite various conflicting situations. This is consistent with assumptions and findings of other similar studies that have indicated perceived difficulty or easiness of behavior significantly influence the individual's intention to perform it. Although several studies have been conducted in the field of mental health in the country, but studying the mental health of pregnant women due to their social and cultural differences in different parts of the country is of great importance and priority.

According to the results of this study, the prevalence of mental disorder is high. The adult mental health of the country is higher (with a prevalence of 21%) [14] and from the figure mentioned in the study of Mashhad on mothers 6 to 8 weeks after birth, which reports a prevalence of 6.57% [15]. It is also much less so than the results of young women suspected of having a mental disorder in Kashan with a prevalence of 40% [16], which may be due to differences in tools or temporal and geographical differences and age.

The results of this study showed that the most common prevalence of mental disorders in the third trimester of pregnancy and the most common disorders during pregnancy were depression and anxiety, which is consistent with the results of Forouzandeh's research and colleagues [17]. However, in the study of Moradali Zareipour in Iran, the prevalence of mental disorders was 34.4%, 23.1% and 40.2% in the first, second, and third trimesters of pregnancy have been reported [18].

According to the results of the present study, the lowest prevalence of disorders in the second trimester of pregnancy has been observed, which may be due to the lack of mental preparation necessary to start pregnancy in the first trimester, and after stabilizing the pregnancy and supporting the spouse and people around, these worries are minimized, and again in the third trimester, due to the approaching time of birth and subsequent issues, these disorders reach their maximum.

Regarding the factors affecting the mental health status during pregnancy, the findings of this study indicate that there is a significant positive relationship between mental disorder and increasing age, so that the prevalence of disorders in mothers over 31 years up to about two it is 31 years older than the population below. This finding is the result of research by Noor Bala and colleagues in the senior age group. Psychological disorders had been shown to be more consistent [19] and inconsistent with the results of Sepehrmanesh, which was observed in the upper and lower age groups with less mental disorder [16].

Regarding the factors affecting the mental health status during pregnancy, the findings of this study indicate that there is a significant positive relationship between mental disorder and increasing age, so that the prevalence of disorders in mothers over 31 years up to about two it is 31 years older than the population below. This finding is the result of research by Noor Bala and colleagues in the senior age group. Psychological disorders had been shown to be more consistent [19] and inconsistent with the results of Sepehrmanesh, which was observed in the upper and lower age groups with less mental disorder [16].

This disorder may be related to the limited age range (20 to 40 years) of Sepehrmanesh's study, which was more extensive in

our study. The findings of this study also showed that there is a significant relationship between literacy rate and prevalence of mental disorders, so that the prevalence of disorders in illiterate mothers 2.5 times the value of the same in mothers with higher education than the diploma. Significant relationship between education and mental disorders previously in the studies of Sepehrmanesh, Behdani and colleagues have also been proven [15, 16]. Perhaps the reason for this is the inability of these people to use effective strategies to deal with life's problems. Also, higher education leads to higher awareness and finding more appropriate mechanisms to adapt to the environment. According to this study, psychological factors such as the consent of the spouse and others in relation to the current pregnancy have been shown to be a protective factor against vulnerability to mental disorders, which is consistent with the findings of health workers and colleagues [15, 16]. Sheng et al. Also showed that social support from the spouse and those around him or her promotes mental health in pregnant women and greatly reduces depression [20]. Previous studies have shown that a spouse's disagreement with pregnancy causes fear, anxiety, and depression in the mother [21]. On the other hand, the results of Z. Alipour et al. showed that having a supportive spouse increases psychological disorders in pregnant women [22].

The findings of this study showed that there is a significant positive difference between the number of children and mental disorder, so that in mothers who have two or more children, there were more than those who either did not have children or had one child. The relationship between children with higher and higher levels of mental disorders is consistent with the studies of Sheriff et al, and Sepehrmanesh [23]. Considered children's educational issues. In the present study, there was a significant relationship between the state of the family economy and mental disorders.

The highest prevalence was among mothers who were in a bad and unfavorable economic situation, and this is consistent with the results of research by Sepehrmanesh and Forouzandeh and colleagues [16, 17]. The relationship between unwanted pregnancies and the prevalence of disorders. The study also found that the prevalence of these disorders in mothers who were planning to become pregnant was up to half of the reported cases of unwanted pregnancies. This finding is also with Behdani's findings. Collaborators agree [15]. It should be noted that one of the limitations of this study was that it was cross-sectional. In cross-sectional studies, only the association between variables can be discovered, without it being possible to cite that this relationship is a causal relationship. Another limitation of this study was that the history of mental disorders in the target group was not investigated and the current situation with the General Health Questionnaire 28 (GHQ) of the cut-off point, one third of the suspected mental disorders were reported. It is suggested that in subsequent studies, all individuals who score abnormal scores on the screening test be examined with more accurate questionnaires to determine the prevalence of this type of disorder.

The results of the study are consistent with the following studies [24]. For instance, Walingo showed that all three structures of planned behavior theory were able to predict 68% of the changes in the intention to breastfeed optimally in first-born and multiple mothers who referred for postpartum care [25]. In this study subjective norms, were the most important factors in predicting intention. Our finding indicates that friends and spouse and other people had great influences, by acting as role models and giving support. There are similar studies that support the predictive ability of subjective norms [26, 27]. In a study by Zhang and colleagues [28] it was found

that the section of subjective norms could be an important factor for breastfeeding mothers. Mothers' decisions to take better mental health is strongly influenced by something that is socially acceptable and dependent on social and cultural factors. In this study, attitude predicted the level of intention to take better mental health. In fact, women who have a positive attitude toward mental health and believe that better mental health can improve their health and that of their fetus. Petraszko showed that a high positive sense and attitude toward healthy behaviors is more likely to promote an individual's intention regarding personal goals, such as supplement consumption [29, 30]. Our findings recommend that pregnant women who need high familiarity and levels of understanding about the conditions of mental health. This contemplate may not be without limitations: however, these shortcomings demonstrated it might be the subject of investigations for future. Our subjects were pregnant women who were living in Iran. Our discoveries might not be a chance to be generalizable on all populace. Therefore, future testing of the TPB for longitudinal information around different populaces might be a chance to be helpful.

Conclusion

The results of this study indicate that a high percentage of pregnant women were suspected of having mental disorders, and awareness of the need to address mental health issues by periodic care programs requires pregnancy and family health. Since social support during pregnancy can improve the psychological well-being of mothers, the need to hold educational classes for spouses and families and their justification for the role of supportive and effective will be emphasized. According to the results of research, repeated deliveries and children too much can lead to mental disorders in mothers. Therefore, the observance of family planning and health in educational programs should be considered.

References

1. Leis JA, Heron J, Stuart EA, Mendelson T. Associations between maternal mental health and child emotional and behavioral problems: does prenatal mental health matter? *J Abnorm Child Psychol.* 2014;42(1):161-71. DOI:10.1007/s10802-013-9766-4
2. Bao Y, Sun Y, Meng S, et al. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet.* 2020;395(10224):e37-e8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30309-3
3. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.017
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;382(18):1708-20. DOI:10.1056/NEJMoa2002032
5. Bosnjak M, Ajzen I, Schmidt PJ. The theory of planned behavior: Selected recent advances and applications. *Eur J Psychol.* 2020;16(3):352-6. DOI:10.5964/ejop.v16i3.3107
6. Ajzen IJ. The theory of planned behaviour is alive and well, and not ready to retire: a commentary on Sniehotta, Presseau, and Araújo-Soares. *Health Psychol Rev.* 2015;9(2):131-7. DOI:10.1080/17437199.2014.883474
7. Abedi P, Afrazeh M, Javadifar N, Saki A. The relation between stress and sexual function and satisfaction in reproductive-age women in Iran: a cross-sectional study. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(4):384-90. DOI:10.1080/0092623X.2014.915906
8. Sterling M. General health questionnaire-28 (GHQ-28). *J Physiother.* 2011;57(4):259. DOI:10.1016/S1836-9553(11)70060-1
9. Noorbala A, Mohammad K. The validation of general health questionnaire-28 as a psychiatric screening tool. *Hakim Res J.* 2009;11(4):47-53.
10. Anjara S, Bonetto C, Van Bortel T, Brayne C. Using the GHQ-12 to screen for mental health problems among primary care patients: psychometrics and practical considerations. *Int J Ment Health Syst.* 2020;141:62. DOI:10.1186/s13033-020-00397-0
11. Francis J, Eccles MP, Johnston M, et al. Constructing questionnaires based on the theory of planned behaviour: A manual for health services researchers. 2004.
12. Santos JAR. Cronbach's alpha: A tool for assessing the reliability of scales. *J Extension.* 1999;37(2):1-5.
13. Chau PY, Hu PJ. Information technology acceptance by individual professionals: A model comparison approach. *Decision Sciences.* 2001;32(4):699-719. DOI:10.1111/j.1540-5915.2001.tb00978.x
14. Zandifar A, BadrfamRJ. Iranian mental health during the COVID-19 epidemic. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:101990. DOI:10.1016/j.ajp.2020.101990
15. Behdani F, Hebrani P, Afzal AM, et al. Psychological and obstetric risk factors for postnatal depression. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences.* 2005;7(2):46-51.
16. Sepehrmanesh ZJ. Mental health and its related factors in young women in Kashan City. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility.* 2009;12(1):31-41.
17. Forouzandeh N, Delaram M, Deris F. The quality of mental health status in pregnancy and its contributing factors on women visiting the health care centers of Shahrekord, (2001-2002). *Journal of Reproduction and Infertility.* 2003;4(2):146-55.
18. Zareipour M, Sadeghi R, Bazvand E. Mental Health and its Related Factors in Pregnant Women in Health Centers of Kuhdasht. *Health and Development Journal.* 2020;1(2):156-65.
19. Noorbala AA, Yazdi SA, Yasamy MT, Mohammad K. Mental health survey of the adult population in Iran. *Br J Psychiatry.* 2004;184:70-3. DOI:10.1192/bjp.184.1.70
20. Callister LC, Beckstrand RL, Corbett C. Postpartum depression and help-seeking behaviors in immigrant Hispanic women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2011;40(4):440-9. DOI:10.1111/j.1552-6909.2011.01254.x
21. Borji M, Shahbazi F, Nariman S, et al. Investigating the relationship between mother-child bonding and maternal mental health. *Journal of Comprehensive Pediatrics* 2018;9(1). DOI:10.5812/compreped.14014
22. Alipour Z, Kheirabadi GR, Kazemi A, Fooladi M. The most important risk factors affecting mental health during pregnancy: a systematic review. *East Mediterr Health J.* 2018;24(6):549-59. DOI:10.26719/2018.24.6.549
23. Hosseini R, Abolfathi Momtaz Y, Mohammadi Shabalaghi F, et al. Physical and Mental Health Status and Its Related Demographic Factors in Martyr's Elderly Parents: A Case Study of Tehran City. *Iran J War Public Health.* 2019;11(4):207-14. DOI:10.29252/ijwph.11.4.207
24. Alami A, Tavakoly Sany SB, Lael-Monfared E, et al. Factors that influence dietary behavior toward iron and vitamin D consumption based on the theory of planned behavior in Iranian adolescent girls. *Nutr J.* 2019;18(1):8. DOI:10.1186/s12937-019-0433-7
25. Mutuli LA, Walingo MK. Applicability of Theory of Planned Behavior in understanding Breastfeeding Intention of Postpartum Women. *IJMCR.* 2014;2:258-66.
26. La Barbera F, Ajzen IJ. Control interactions in the theory of planned behavior: Rethinking the role of subjective norm. *Eur J Psychol.* 2020;16(3):401-17. DOI:10.5964/ejop.v16i3.2056
27. Sun S, Law R, Schuckert M. Mediating effects of attitude, subjective norms and perceived behavioural control for mobile payment-based hotel reservations. *Int J Hospital Managem.* 2020;84:102331. DOI:10.1016/j.ijhm.2019.102331
28. Zahedzadeh F, Joohari Fard R. The Effect of Mindfulness-Based Art Therapy on Metacognitive Beliefs and Mindfulness in Women with Depression. *IGPN.* 2018;6(5):42-9.
29. Petraszko H. The theory of planned behavior to predict multivitamin/mineral use. comnonsemichedu. *Master's Theses and Doctoral Dissertations.* 2013.
30. Duncan MJ, Rivis A, Jordan C. Brief report: Understanding intention to be physically active and physical activity behaviour in adolescents from a low socio-economic status background: An application of the Theory of Planned Behaviour. *J Adolesc.* 2012;35(3):761-4. DOI:10.1016/j.adolescence.2011.07.017

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. Z Jalambadani – analyzed and interpreted the patient data, was responsible for data analysis and was a major contributor in writing the manuscript, performed the statistical analysis of our study; Z Hosseini – was responsible for demographic and clinical data collection, analyzed and interpreted the patient data. All authors read and approved the final manuscript.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Availability of data and material. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from Zeinab Jalambadani on reasonable request.

Code availability. Not applicable.

Consent to participate. The consent to participate had been taken from each participant in this work. Each participant gave written consent.

Consent for publication. The consent to publication had been taken from each participant in this work. Each participant gave written consent.

Acknowledgements. Our gratitude and thanks is extended to all women that participated in this research.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин

А.И. Малышкина^{1,2}, Е.В. Григушкина^{✉1}, И.Е. Таланова^{1,2}

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

Аннотация

Обоснование. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) остается актуальной проблемой современного акушерства и не имеет тенденции к снижению.

Цель. Выявить факторы риска угрозы прерывания беременности в I триместре у женщин с ПНБ.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 353 беременных женщин в сроке гестации 5–12 нед. Основную группу составили 111 женщин с признаками угрозы прерывания на момент обследования и с ПНБ. В группу контроля вошли 242 женщины с неосложненным течением беременности без ПНБ. За каждой пациенткой наблюдали в течение всей беременности и в послеродовом периоде, состояние новорожденного оценивали по медицинской документации детских отделений. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартной лицензионной программы Microsoft Excel 2007, отношение шансов факторов риска рассчитывали в системе OpenEpi.

Результаты. Мы выявили следующие факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с ПНБ: возраст выше 30 лет; алиментарные факторы – недостаточное употребление мяса, яиц, при этом более частое употребление алкогольных напитков; отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: острый/хронический эндометрит, эндометриоз; оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе по поводу бесплодия, внематочная беременность, аномалии развития половых органов; экстрагенитальные заболевания и их сочетания, в частности заболевания щитовидной железы.

Заключение. При своевременном выявлении значимых факторов риска становится возможным проведение мероприятий, направленных на коррекцию управляемых факторов, тщательную прегравидарную подготовку с целью улучшения перинатальных исходов будущей беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание, угроза прерывания, факторы риска

Для цитирования: Малышкина А.И., Григушкина Е.В., Таланова И.Е. Факторы риска угрозы прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием: анализ анкетного опроса 353 беременных женщин. Гинекология. 2022;24(2):126–131. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201342

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors for the threat of termination of pregnancy in women with recurrent miscarriage: a survey-based study

Anna I. Malyschkina^{1,2}, Elena V. Grigushkina^{✉1}, Iya E. Talanova^{1,2}

¹Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Abstract

Background. Habitual miscarriage remains an urgent problem of modern obstetrics and does not tend to decrease.

Aim. To identify risk factors for the threat of abortion in the first trimester in women with recurrent miscarriage.

Materials and methods. A survey of 353 pregnant women at a gestational age of 5–12 weeks was carried out. The main group consisted of 111 women with signs of the threat of termination at the time of examination and recurrent miscarriage. The control group consisted of 242 women with uncomplicated pregnancy without recurrent miscarriage. Each patient was monitored throughout pregnancy and the postpartum period, the condition of the newborn was assessed according to the medical documentation of the pediatric departments. Statistical data processing was carried out using standard licensed programs Microsoft Excel 2007, the calculation of the odds ratio of risk factors was carried out using the OpenEpi system.

Results. We identified the following risk factors for termination of pregnancy in women with recurrent miscarriage: the age of women over 30; alimentary factors – insufficient consumption of meat, eggs, while more frequent use of alcoholic beverages; burdened obstetric and gynecological history: acute/chronic endometritis, endometriosis; the presence of surgical interventions on the pelvic organs in the history of infertility, ectopic pregnancy, anomalies in the development of the genital organs; the presence of extragenital diseases and their combinations, in particular, thyroid disease.

Conclusion. With the timely identification of significant risk factors, it becomes possible to carry out measures aimed at correcting controllable factors, careful pregravid preparation in order to improve the perinatal outcomes of future pregnancy.

Keywords: recurrent miscarriage, threat of interruption, risk factors, survey

For citation: Malyschkina AI, Grigushkina EV, Talanova IE. Risk factors for the threat of termination of pregnancy in women with recurrent miscarriage: a survey-based study. Gynecology. 2022;24(2):126–131. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201342

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Григушкина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, мл. науч. сотр. отд. акушерства и гинекологии ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова». E-mail: kozelkovaelena@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4593-3771

Малышкина Анна Ивановна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова», зав. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА. ORCID: 0000-0002-1145-0563

[✉]Elena V. Grigushkina – Graduate Student, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: kozelkovaelena@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4593-3771

Anna I. Malyschkina – D. Sci. (Med.), Prof., Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-1145-0563

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – это проблема современного акушерства, которая затрагивает не только медицинские аспекты, но и социальные [1, 2]. Каждая неудачная беременность наносит женщине и ее семье психологическую травму, а также отрицательно сказывается на репродуктивном здоровье, таким образом формируя порочный круг [3].

Этиология данного осложнения чрезвычайно многообразна [1]. Среди основных причин прерывания беременности выделяют генетические (дефекты развития эмбриона, хромосомные аномалии) [4, 5], аномалии развития матки [1], эндокринные [6, 7] и иммунологические нарушения [8–10], инфекционные причины [11], нарушения в системе гемостаза [12], тяжелую сопутствующую патологию [1]. Несмотря на разнообразие причин, в настоящее время примерно в 50% случаев ПНБ расценивают как идиопатическое. Однако зачастую отмечается сочетание различных вышеуказанных причин, которые совместно или в виде каскада последовательных событий приводят к повторным случаям прерывания беременности, обуславливая возникновение стойких изменений в материнском организме. Результаты современных исследований показывают, что формирование осложнений настоящей беременности у женщин с ПНБ в анамнезе начинается на ранних сроках. Нарушения в зоне контакта плода и матери приводят к возникновению механизмов прерывания желанной беременности.

По данным Н.К. Тетрашвили (2017), у каждой 3-й беременной с ПНБ I триместр протекает на фоне угрозы прерывания, у 13% отмечается отслойка хориона, у 11% – ретрохориальная гематома. О.В. Christiansen и соавт. (2021) в своем исследовании показали, что риск потери беременности на том же гестационном сроке достигает порядка 45%. Чтобы прогнозировать развитие осложнений беременности у данной категории пациенток, рекомендуют проводить оценку факторов риска. В настоящее время выделяют социально-бытовые, профессиональные, медицинские факторы, которые могут способствовать развитию угрозы прерывания и неблагоприятному завершению беременности [13–16]. Таким образом, одним из направлений, способствующих разрешению данной проблемы, является выделение групп риска среди беременных с последующим тщательным контролем данной категории женщин.

Цель исследования – выявить факторы риска угрозы прерывания беременности в I триместре у женщин с привычным выкидышем в анамнезе.

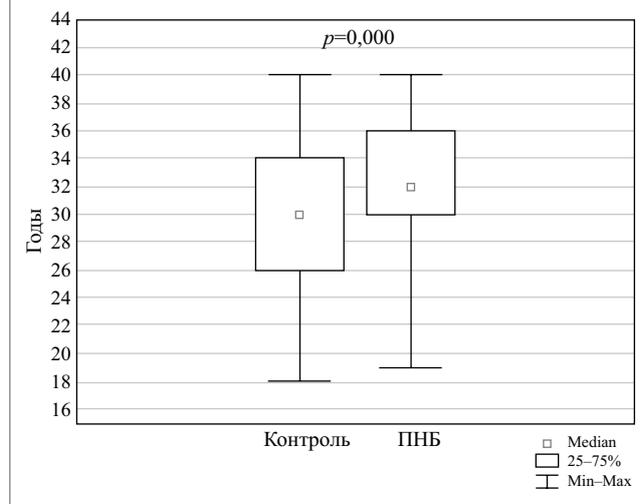
Материалы и методы

В условиях стационара Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова и женской консультации №1 г. Иваново проведено анкетирование 353 беременных женщин в I триместре. Основную группу составили 111 женщин с признаками угрозы прерывания на момент обследования и с ПНБ. В группу контроля вошли 242 женщины с неосложненным течением беременности без ПНБ в анамнезе. После оформления добровольного информированного согласия каждая женщина прошла анкетирование. Анкета состояла из блоков вопросов, включавших в себя оценку социально-бытовых, материальных факторов, пищевого поведения, наследственности, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, а также тестирование с целью определения психологического

Таланова Ия Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. ФГБОУ ВО ИвГМА, врач акушер-гинеколог ФГБУ «ИВ НИИ Мид им. В.Н. Городкова». E-mail: iya-ta@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4950-8174

Рис. 1. Средний возраст женщин исследуемых групп.

Fig. 1. Average age of women in the study groups.



компонента гестационной доминанты (ПКГД). За каждой пациенткой наблюдали в течение всей беременности и в послеродовом периоде, состояние новорожденного оценивали по медицинской документации детских отделений.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета стандартных лицензионных программ Microsoft Excel 2007, отношение шансов (ОШ) факторов риска рассчитывали в системе OpenEpi (расчет значений ОШ, доверительного интервала – ДИ, уровень значимости – 95%). Различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Фишера, хи-квадрата Пирсона (χ^2) и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ показал, что женщины с ПНБ были старше, средний возраст составил $32,2 \pm 4,7$ года, в группе контроля – $29,8 \pm 5,2$ года ($p = 0,000$) (рис. 1).

Число беременных до 30 лет в контрольной группе преобладало и составило 48,5%, в основной группе данный показатель был равен 25,2% ($p = 0,000$). При этом большая часть женщин с ПНБ относились к возрастному диапазону от 30 до 34 лет (45,1% и 30,4%; $p = 0,01$). Таким образом, в основной группе преобладали пациентки старше 30 лет (74,8% против 51,5%; ОШ 2,82, 95% ДИ 1,71–4,64; $p = 0,000$). Полученные данные косвенно отражают отягощенный акушерский анамнез, наибольшее количество беременностей и более длительный период реабилитации после неудачных беременностей в группе пациенток с ПНБ. Средний возраст мужей обследованных женщин также был выше в основной группе и составил $34,4 \pm 5,6$ года, в контрольной – $31,9 \pm 5,9$ года ($p = 0,000$). В возрасте до 30 лет были 16,8% мужчин основной группы и 38,2% – группы контроля ($p = 0,000$).

Оценка социального статуса показала, что женщины обеих групп с одинаковой частотой состояли в первом и повторном браке, средний возраст вступления в брак также достоверно не различался. Беременные основной группы в 73,0% случаев имели высшее образование, в группе контроля – в 66,9%, среднее специальное – в 20,7% и 26,4% случаев соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях). Женщины основ-

Iya E. Talanova – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy, Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: iya-ta@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4950-8174

Таблица 1. Характеристика социальных и профессиональных факторов у женщин обследуемых групп**Table 1. Characteristics of social and professional factors in women of the surveyed groups**

Показатель, n (%)	Основная группа (n=111)	Контрольная группа (n=242)	p
Высшее образование	81 (73,0)	162 (66,9)	>0,05
Среднее специальное образование	23 (20,7)	64 (26,4)	>0,05
Рабочие	66 (59,5)	118 (48,8)	>0,05
Служащие	23 (20,7)	66 (27,3)	>0,05
Воздействие неблагоприятных факторов	63 (56,8)	140 (57,9)	>0,05
Среднемесячный доход на 1 члена семьи более 15 тыс. рублей	76 (68,5)	143 (59,1)	0,039
Проживание в собственном доме	39 (35,1)	48 (19,8)	0,03
Проживание в арендуемом жилье	7 (6,3)	36 (14,9)	0,032

Таблица 2. Характеристика пищевого поведения женщин обследуемых групп**Table 2. Characteristics of the eating behavior of women in the surveyed groups**

Показатель, n (%)	Основная группа (n=111)	Контрольная группа (n=242)	p
Редкое употребление мяса птицы	72 (64,9)	118 (48,7)	0,015
Ежедневное употребление куриных яиц	9 (8,1)	41 (16,9)	0,039
Редкое употребление рыбы	107 (96,4)	211 (87,2)	>0,05
Употребление алкогольных напитков до беременности и во время беременности	43 (38,7)	51 (21,1)	0,001

ной группы чаще относили себя к категории рабочих (59,5% и 48,8%), тогда как беременные контрольной группы – к категории служащих (27,3% и 20,7%), однако статистически значимых различий получено не было ($p>0,05$ во всех случаях). Воздействие неблагоприятных факторов на рабочем месте отмечалось с одинаковой частотой: в основной группе – 56,8% пациентов, в группе контроля – 57,9% ($p>0,05$).

Среднемесячный доход более 15 тыс. рублей на одного члена семьи отмечался в 68,5% случаев в основной группе, тогда как в контрольной – в 59,1% ($p=0,039$). Семьи женщин с ПНБ чаще проживали в собственном доме (35,1% и 19,8%; $p=0,03$), тогда как семьи контрольной группы – в арендуемом жилье (14,9% и 6,3%; $p=0,032$). Сравнительная характеристика социальных и профессиональных факторов у женщин обследуемых групп представлена в табл. 1. По данным многочисленных исследований, возраст матери является одним из факторов, влияющих на уровень невынашивания [1]. Частота данного осложнения выше у женщин 35 лет и старше [1]. Согласно данным литературы, неблагоприятные условия труда и воздействие профессиональных вредностей способны оказывать влияние на течение беременности и развитие осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, задержка роста плода [1, 13, 16, 17]. Прерывание беременности и развитие осложнений чаще отмечается у женщин, занятых физическим трудом [13, 16, 17]. Согласно данным литературы, воздействие неблагоприятных факторов способствует значительным нарушениям репродуктивной функции, что в дальнейшем приводит к развитию ПНБ [1].

При оценке пищевого поведения мы отметили, что женщины с ПНБ достоверно реже употребляли в течение неде-

Таблица 3. Характеристика гинекологических заболеваний в анамнезе у женщин исследуемых групп**Table 3. Characteristics of gynecological diseases in history in women of the studied groups**

Показатель	Основная группа (n=111)	Контрольная группа (n=242)	p
Острый/хронический эндометрит, n (%)	21 (18,9)	3 (1,2)	0,0001
ОШ (95% ДИ)	18,6 (5,4–63,8)	–	–
Эндометриоз, n (%)	29 (26,1)	31 (12,8)	0,03
ОШ (95% ДИ)	2,4 (1,4–4,2)	–	–
Острый/хронический аднексит, n (%)	7 (6,3)	11 (4,5)	>0,05
Миома матки малых размеров, n (%)	12 (10,8)	17 (7,0)	>0,05
Доброкачественные заболевания шейки матки, n (%)	34 (30,6)	67 (27,7)	>0,05
Бактериальный вагиноз, n (%)	5 (4,5)	11 (4,5)	>0,05
Кисты яичников, n (%)	7 (6,3)	24 (9,9)	>0,05

ли мясо птицы (64,9% и 48,7%; ОШ 1,83, 95% ДИ 1,14–2,93; $p=0,015$), рыбу (96,4% и 87,2%; $p>0,05$). Куриные яйца ежедневно употребляли в пищу 8,1% пациенток с ПНБ и 16,9% женщин контрольной группы ($p=0,039$). Женщины основной группы достоверно чаще до беременности и на ранних сроках употребляли алкогольные напитки (38,7% и 21,1%; ОШ 2,1, 95% ДИ 1,3–3,5; $p=0,001$). Сравнительная характеристика пищевого поведения женщин обследуемых групп представлена в табл. 2. Согласно данным литературы, алиментарные факторы могут косвенно влиять на развитие угрозы прерывания беременности. Несмотря на то что большинство опрошенных женщин питаются регулярно, редкое употребление мяса, рыбы и куриных яиц приводит к недостаточному поступлению в организм микроэлементов, животного белка, что впоследствии может быть связано с развитием осложнений беременности, таких как анемия, врожденные дефекты развития, задержка роста плода, прерывание беременности и преждевременные роды [13, 18]. Употребление алкоголя, особенно в ранние сроки гестации, также имеет негативное влияние, оказывая тератогенный эффект на плод [1].

При сравнительном анализе наследственности по материнской линии среди обследуемых женщин достоверных различий получено не было. С одинаковой частотой в роду женщин обеих групп отмечались выкидыши, мертворождения, рождение детей с врожденными пороками развития.

Оценка акушерско-гинекологического анамнеза (табл. 3) показала, что у женщин основной группы начало половой жизни до совершеннолетия наступало чаще, чем в группе контроля (50,0% и 36,7%; ОШ 1,7, 95% ДИ 1,1–2,7; $p=0,03$). Первая беременность с момента начала половой жизни у женщин с ПНБ наступила в среднем через $4,5\pm 2,9$ года, тогда как в контрольной группе – через $6,2\pm 4,7$ года ($p=0,001$). Среди гинекологических заболеваний беременные основной группы достоверно чаще в анамнезе переносили острый/хронический эндометрит (18,9% и 1,2%; ОШ 18,6, 95% ДИ 5,4–63,8; $p=0,0001$), эндометриоз (26,1% и 12,8%; ОШ 2,4, 95% ДИ 1,4–4,2; $p=0,03$). У пациенток основной группы по сравнению с контролем чаще в анамнезе отмечались острый/хронический аднексит (6,3% и 4,5%), миома матки малых размеров (10,8% и 7,0%), доброкачественные заболевания шейки матки (30,6% и 27,7%), бактериальный вагиноз (4,5% и 4,5%) соответственно, но достоверных различий во всех случаях выявлено не было. Кисты яичников чаще выявлялись у женщин с неосложненным течением беременности (9,9% и 6,3%; $p>0,05$).

Таблица 4. Характеристика перенесенных инфекционных заболеваний у женщин исследуемых групп
Table 4. Characteristics of transferred infectious diseases in women of the studied groups

Показатель	Основная группа (n=111)	Контрольная группа (n=242)	p
ИППП в анамнезе, n (%)	46 (41,4)	48 (19,8)	0,000
ОШ (95% ДИ)	3,0 (1,8–4,6)	–	–
Хламидийная инфекция, n (%)	15 (13,5)	14 (5,8)	0,023
ОШ (95% ДИ)	2,6 (1,2–5,6)	–	–
Уреаплазменная инфекция, n (%)	29 (26,1)	31 (12,8)	0,003
ОШ (95% ДИ)	2,5 (1,4–4,3)	–	–
Микоплазменная инфекция, n (%)	11 (9,9)	4 (1,7)	0,001
ОШ (95% ДИ)	6,6 (2,1–31,3)	–	–

При оценке инфекционного статуса (табл. 4) женщины с ПНБ чаще указывали на перенесенные инфекции, передающиеся половым путем, – ИППП (41,4% и 19,8%; ОШ 3,0, 95% ДИ 1,8–4,6; $p=0,000$), среди которых чаще выявлялась хламидийная (13,5% и 5,8%; ОШ 2,6, 95% ДИ 1,2–5,6; $p=0,023$), уреаплазменная (26,1% и 12,8%; ОШ 2,5, 95% ДИ 1,4–4,3; $p=0,003$) и микоплазменная инфекции (9,9% и 1,7%; ОШ 6,6, 95% ДИ 2,1–31,3; $p=0,001$).

У женщин основной группы также достоверно чаще в анамнезе были оперативные вмешательства на органах малого таза (43,2% и 21,7%; ОШ 2,8, 95% ДИ 1,6–4,7; $p=0,000$) по поводу внематочной беременности (9,1% и 0,9%; ОШ 11,2, 95% ДИ 2,3–53,9; $p=0,001$), бесплодия (10,2% и 1,3%; ОШ 8,5, 95% ДИ 2,2–32,1; $p=0,001$), аномалий развития матки (6,8% и 0,4%; ОШ 16,5, 95% ДИ 2,0–138,8; $p=0,003$). Характеристика перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин обследуемых групп представлена в табл. 5.

Таким образом, более раннее начало половой жизни приводит к увеличению числа половых партнеров, что может способствовать наступлению нежелательной беременности, появлению ИППП, развитию острых и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Каждая неудачная беременность негативно отражается на репродуктивной системе женщины за счет проведения инвазивных вмешательств, что способствует развитию воспалительных заболеваний органов малого таза, возникновению спаечного процесса, а также приводит к гормональным нарушениям и изменению рецепторного аппарата эндометрия [1]. Согласно данным литературы, при ПНБ характерно выявление сочетанной урогенитальной инфекции, чаще протекающей в латентной форме [11]. Большинство инфекций запускает каскад иммунологических реакций на локальном уровне, нарушая процессы гемостаза, а также вызывает чрезмерную воспалительную реакцию. В результате данных процессов беременность с ранних сроков протекает на фоне неадекватной воспалительной реакции, которая вызывает нарушения процесса формирования и инвазии хориона, что может привести впоследствии к развитию угрожающего выкидыша и досрочному прерыванию беременности [11, 19].

Женщины контрольной группы в анамнезе чаще указывали на наличие своевременных родов (52,7% и 38,7%; $p=0,018$), тогда как женщины основной группы чаще отмечали преждевременные роды в анамнезе по сравнению с контролем (12,6% и 6,2%), однако статистически значимых различий получено не было ($p>0,05$).

Мы выявили, что у женщин с ПНБ в анамнезе чаще были экстрагенитальные заболевания (67,0% и 54,4%; ОШ 1,7, 95%

Таблица 5. Характеристика перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза у женщин исследуемых групп
Table 5. Characteristics of surgical interventions on the pelvic organs in women of the study groups

Показатель	Основная группа (n=88)	Контрольная группа (n=226)	p
Оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе, n (%)	38 (43,2%)	49 (21,7%)	0,000
ОШ (95% ДИ)	2,8 (1,6–4,7)	–	–
По поводу внематочной беременности, n (%)	8 (9,1%)	2 (0,9%)	0,001
ОШ (95% ДИ)	11,2 (2,3–53,9)	–	–
По поводу аномалий развития органов малого таза, n (%)	6 (6,8%)	1 (0,4%)	0,003
ОШ (95% ДИ)	16,5 (2,0–138,8)	–	–
По поводу бесплодия, n (%)	9 (10,2%)	3 (1,3%)	0,001
ОШ (95% ДИ)	8,5 (2,2–32,1)	–	–

ДИ 1,1–2,8; $p=0,049$) и их сочетания (20,0% и 8,9%; ОШ 2,6, 95% ДИ 1,3–5,1; $p=0,008$). Достоверно чаще у пациенток основной группы в анамнезе были заболевания щитовидной железы (16,0% и 4,9%; ОШ 3,7, 95% ДИ 1,7–8,4; $p=0,002$). Другие экстрагенитальные заболевания в исследуемых группах встречались с одинаковой частотой. По данным многочисленных исследований, нарушения функции щитовидной железы могут приводить к развитию ПНБ и осложнениям беременности [1, 7].

Женщины с ПНБ чаще оценивали свое самочувствие и здоровье как удовлетворительное (38,5% и 24,0%; ОШ 2,0, 95% ДИ 1,2–3,3; $p=0,007$), а беременные контрольной группы – как хорошее и отличное (71,1% и 56,0%; $p=0,007$). Прегравидарную подготовку перед настоящей беременностью прошли 75,0% женщин основной группы и 54,9% женщин контрольной группы ($p=0,000$), которая включала в себя необходимое обследование (57,4% и 33,2%; $p=0,000$) и лечение (60,2% и 23,5%; $p=0,000$).

Каждая женщина прошла тестирование, которое определяло вариант ПКГД, характеризующий отношение пациентки к своей беременности и будущему ребенку. Данный тест включал в себя 3 блока утверждений, направленных на определение отношения беременной к себе, будущему ребенку и отношению окружающих к ее беременности [20]. Наиболее распространенным вариантом ПКГД в обеих группах являлся оптимальный, который был отмечен у 73,8% женщин основной группы и у 79,2% пациенток группы контроля ($p>0,05$). Данный тип характерен для женщин, которые относятся к своей беременности без лишних тревоги и переживаний, он отражает крепкие и доброжелательные отношения в семье, в разных сферах деятельности и способствует формированию гармоничного типа воспитания ребенка [20]. Однако у женщин с ПНБ достоверно чаще выявлялся тревожный вариант ПКГД (8,4% и 2,3%; ОШ 4,0, 95% ДИ 1,3–12,2; $p=0,021$). Данный тип формируется у беременных с высоким уровнем тревоги и переживаний и отражается на общем состоянии. При выявлении данного варианта ПКГД рекомендовано совместное ведение женщины с психологом [20].

При оценке течения настоящей беременности угроза прерывания развивалась у 91,9% женщин с ПНБ и 34,0% женщин контроля ($p=0,000$), при этом в I триместре данное осложнение встречалось с частотой 88,3% и 24,8% ($p=0,000$), а во II триместре – 45,0% и 11,2% ($p=0,000$) соответственно. Настоящая беременность завершилась самопроизвольным прерыванием в сроке до 22 нед в 14,4% случаев в основной группе и в 3,3% – в контрольной ($p=0,000$). Средний срок

Таблица 6. Характеристика течения беременности и родов у женщин исследуемых групп

Table 6. Characteristics of the course of pregnancy and childbirth in women of the studied groups

Показатель		Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Угроза прерывания беременности в I триместре	абс. (%)	98 (88,3)	60 (24,8)	0,000
	<i>n</i>	111	242	
Угроза прерывания беременности во II триместре	абс. (%)	50 (45,0)	27 (11,2)	0,000
	<i>n</i>	111	242	
Угрожающие преждевременные роды	абс. (%)	33 (34,7)	35 (15,0)	0,000
	<i>n</i>	95	234	
Истмико-цервикальная недостаточность	абс. (%)	16 (16,8)	5 (2,1)	0,000
	<i>n</i>	95	234	
Прерывание беременности до 22 нед	абс. (%)	16 (14,4)	8 (3,3)	0,000
	<i>n</i>	111	242	
Средний срок прерывания беременности	нед.	9,9±1,3	10,1±1,6	>0,05
Преждевременные роды	абс. (%)	10 (10,5)	23 (9,9)	>0,05
	<i>n</i>	95	234	
Средний срок преждевременных родов	недели	31,2±1,47	34,5±0,56	>0,05
Очень ранние преждевременные роды (до 28 нед)	абс. (%)	2 (20,0)	1 (4,3)	>0,05
	<i>n</i>	10	23	
Ранние преждевременные роды (от 28 до 30 нед 6 дней)	абс. (%)	2 (20,0)	2 (8,7)	>0,05
	<i>n</i>	10	23	
Преждевременные роды (от 31 до 33 нед 6 дней)	абс. (%)	2 (20,0)	1 (4,3)	>0,05
	<i>n</i>	10	23	
Поздние преждевременные роды (от 34 до 36 нед 6 дней)	абс. (%)	4 (40,0)	19 (82,6)	0,042
	<i>n</i>	10	23	

прерывания беременности был сопоставим в обеих группах и составил 9,9±1,3 нед в основной группе и 10,1±1,6 нед – в контрольной. Среди осложнений настоящей беременности у женщин с ПНБ достоверно чаще отмечались угрожающие преждевременные роды (34,7% и 15,0%; $p=0,000$) и истмико-цервикальная недостаточность (16,8% и 2,1%; $p=0,000$).

Частота преждевременных родов была сопоставимой в обеих группах и составила 10 (10,5%) случаев в основной группе и 23 (9,9%) – в контрольной ($p>0,05$). Средний срок преждевременных родов в основной группе был 31,2±1,47 нед, тогда как в контрольной – 34,5±0,56 нед, однако достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$). В основной группе в 2 (20,0%) случаях произошли очень ранние преждевременные роды (до 28 нед), в 2 (20,0%) – ранние преждевременные роды (от 28 до 30 нед 6 дней), в 2 (20,0%) – преждевременные роды (от 31 до 33 нед 6 дней) и в 4 (40,0%) – поздние преждевременные роды (от 34 до 36 нед 6 дней). В контрольной группе у 19 (82,5%) женщин произошли поздние преждевременные роды, по 1 (4,4%) случаю – очень ранние преждевременные роды и преждевременные роды в сроке от 31 до 33 нед 6 дней, в 2 (8,7%) случаях – ранние преждевременные роды (табл. 6).

При оценке состояния доношенных новорожденных средняя масса тела в исследуемых группах не различалась и составила в основной группе 3286,2±437,5 г, в контрольной – 3352,6±460,8 г ($p>0,05$). Средняя масса тела недоношенных новорожденных в основной группе была 1780,0±949,9 г, в контрольной – 2362,2±880,4 г ($p>0,05$). Показатели роста детей при своевременных родах также были сопоставимы в обеих группах: 51,4±2,5 см – в основной и 51,8±2,5 см –

Таблица 7. Характеристика состояния и заболеваемости новорожденных у женщин исследуемых групп

Table 7. Characteristics of the condition and morbidity of newborns in women of the studied groups

Показатель	Основная группа (n=96)	Контрольная группа (n=234)	<i>p</i>
Средняя масса тела доношенных новорожденных, г	3286,2±437,5	3352,6±460,8	>0,05
Средняя масса тела недоношенных новорожденных, г	1780,0±949,9	2362,2±880,4	>0,05
Средний рост доношенных новорожденных, см	51,4±2,5	51,8±2,5	>0,05
Средний рост недоношенных новорожденных, см	39,3±10,5	44,1±8,9	>0,05
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	7,5±1,1	7,6±0,8	>0,05
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	8,5±1,0	8,6±0,7	>0,05
Лечение новорожденных в условиях детской реанимации, <i>n</i> (%)	20 (20,8)	19 (8,1)	0,001
Лечение новорожденных на II этапе выхаживания	11 (11,5)	9 (3,8)	0,03
Перевод в другие детские больницы	9 (9,4)	8 (3,4)	>0,05
Выписаны домой	68 (70,8)	215 (91,9)	0,001

в контрольной. Рост новорожденных при преждевременных родах в основной группе составил 39,3±10,5 см, в контрольной – 44,1±8,9 см, достоверных различий выявлено не было.

Оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты у новорожденных от женщин с ПНБ составила 7,5±1,1 балла, у новорожденных от женщин контрольной группы – 7,6±0,8 балла, в конце 5-й минуты – 8,5±1,0 и 8,6±0,7 балла соответственно ($p>0,05$ во всех случаях). Новорожденные основной группы достоверно чаще находились в условиях отделения детской реанимации (20,8% и 8,1%; $p=0,001$), а также в дальнейшем перевести на II этап выхаживания стационара клиники (11,5% и 3,8%; $p=0,03$) и в другие детские больницы (9,4% и 3,4%; $p>0,05$). Новорожденные от женщин с ПНБ чаще имели врожденную пневмонию (16,1% и 4,3%; $p=0,001$), признаки внутриутробного инфицирования (17,2% и 5,3%; $p=0,001$), неонатальную желтуху (21,8% и 10,1%; $p=0,002$). Детей контрольной группы чаще выписывали домой (91,9% и 70,8%; $p=0,001$). Характеристика состояния и заболеваемости новорожденных у женщин исследуемых групп представлена в табл. 7.

Заключение

У женщин с ПНБ отмечается комплекс факторов, которые тем или иным способом могут приводить к развитию угрозы прерывания и досрочному завершению беременности. К таким факторам относятся возраст женщины больше 30 лет; алиментарные факторы (недостаточное употребление мяса, яиц и при этом более частое употребление алкогольных напитков); отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе; экстрагенитальные заболевания и их сочетания, в частности заболевания щитовидной железы. При своевременном выявлении значимых факторов риска становится возможным проведение мероприятий, направленных на коррекцию управляемых факторов, тщательную прегравидарную подготовку с целью улучшения перинатальных исходов будущей беременности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Е.В. Григушкина – сбор и обработка материала; статистическая обработка данных, написание текста статьи; А.И. Малышкина – концепция и дизайн исследования, редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; И.Е. Таланова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contribution. EV Grigushkina – collection and processing of material, statistical data processing, writing the text of the article; AI Malysheva – the concept and design of the study, editing the text, approval of the final version of the article; IE Talanova – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, writing and editing the text of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2010 [Sidel'nikova VM, Sukhikh GT. Nevynashivanie beremennosti: rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei. Moscow: MIA, 2010 (in Russian)].
2. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Оленев А.С. Невынашивание беременности. Что в перспективе? *Репродуктивная медицина*. 2014;3-4(20):8-10 [Radzinsky VE, Solovieva AV, Olenev AS. Miscarriage. Potential future? *Reproductive Medicine*. 2014;3-4(20):8-10 (in Russian)].
3. Михалевич С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Пракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. *Медицинские новости*. 2012;2:12-18 [Mihalevich SI, Gryshkevich AN, Markovskaya TV, Grakovich LG. Habitual miscarriage of pregnancy: social problem, medical decisions. *Meditzinskie novosti*. 2012;2:12-18 (in Russian)].
4. Page JM, Silver RM. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(3):498-508. DOI:10.1097/GRF.0000000000000217
5. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Ратникова С.Ю., и др. Хромосомные aberrации как причина привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2019;24(4):39-43 [Fetisova IN, Malysheva AI, Ratnikova SYu, et al. Chromosomal aberrations as a cause of recurrent miscarriage. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2019;24(4):39-43 (in Russian)].
6. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):44-9. DOI:10.4103/2230-8210.107834
7. Lata K, Dutta P, Sridhar S, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect*. 2013;2(2):118-24. DOI:10.1530/EC-13-0012
8. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Крошкина Н.В., Воронин Д.Н. Роль клеток врожденного иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(2):151-9 [Sotnikova NYu, Antsiferova YuS, Kroshkina NV, Voronin DN. The role of innate immunity cells in pregnancy success during early term of gestation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2013;62(2):151-9 (in Russian)].
9. Jena MK, Nayak N, Chen K, Nayak NR. Role of Macrophages in Pregnancy and Related Complications. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67(5):295-309. DOI:10.1007/s00005-019-00552-7
10. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014;12:10-4 [Batrak NV, Malysheva AI, Kroshkina NV. Immunological aspects of recurrent miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;12:10-4 (in Russian)].
11. Cao C-J, Wang Y-F, Fang D-M, Hu Y. Relation between mycoplasma infection and recurrent spontaneous abortion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(8):2207-11. DOI:10.26355/eurrev_201804_14805
12. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):98. DOI:10.1038/s41572-020-00228-z
13. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016;21(4):37-41 [Batrak NV, Malysheva AI. Risk factors for habitual incomplete pregnancy. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2016;21(4):37-41 (in Russian)].
14. Mevorach-Zussman N, Bolotin A, Shalev H, et al. Anxiety and deterioration of quality of life factors associated with recurrent miscarriage in an observational study. *J Perinat Med*. 2012;40(5):495-501. DOI:10.1515/jpm-2011-0313
15. Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *Int J Womens Health*. 2013;5:193-9. DOI:10.2147/IJWH.S36610
16. Назарова А.О., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Бойко Е.Л. Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования. *Акушерство и гинекология*. 2020;6:43-8 [Nazarova AO, Malysheva AI, Nazarov SB, Boyko EL. Risk factors for threatened preterm labor: a clinical and epidemiological study. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;6:43-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.6.43-48
17. Медведев Б.И., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте. *Акушерство и гинекология*. 2012;4-2:97-102 [Medvedev BI, Voropaeva EE, Kazachkov EL, Kazachkova EA. Extragenital diseases and the social status of women with spontaneous abortion. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;4-2:97-102 (in Russian)].
18. Zerfu TA, Ayele HT. Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review. *Nutr J*. 2013;12:20. DOI:10.1186/1475-2891-12-20
19. Nigro G, Mazzocco M, Mattia E, et al. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(8):983-9. DOI:10.3109/14767058.2010.547963
20. Сафонова М.В., Лысенко О.Ф. Диагностика и анализ факторов, отражающих состояние психологической готовности беременных женщин к материнству. *Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева*. 2018;2(44):126-36 [Safonova MV, Lysenko OF. Diagnostics and analysis of the factors reflecting the condition of psychological readiness of pregnant women to motherhood. *Vestnik Krasnoyarskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. VP Astaf'eva*. 2018;2(44):126-36 (in Russian)]. DOI:10.25146/1995-0861-2018-44-2-66

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.20212

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022

Оценка результатов комбинированного лечения пациентов с диссеминированным раком яичников

М.В. Юрова^{✉1,2}, Г.Н. Хабас², С.В. Павлович^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

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

Аннотация

Актуальность. Согласно современной концепции хирургического лечения рака яичников (РЯ), необходимо выполнить циторедуктивную операцию (ЦРО) без остаточной опухоли, однако возможности достижения полной ЦРО при диссеминированном процессе (III–IV стадии) ограничены, в связи с чем некоторым пациентам на I этапе лечения выполняют индукционную неоадъювантную химиотерапию (НАХТ).

Цель. Сравнить длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с распространенным РЯ после лечения, а также оценить значение прогностического нутритивного статуса в предикции данного исхода.

Материалы и методы. В исследование были включены 78 пациентов с III–IV стадиями РЯ по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов, которые получали комбинированное лечение в НМИЦ «АГП им. акад. В.И. Кулакова» с января 2016 по март 2020 г. Первичную ЦРО (ПЦРО)+платино-содержащую химиотерапию (ХТ) прошли 54 пациента; НАХТ+интервальную ЦРО (ИЦРО)+послеоперационную ХТ провели 24 женщинам. Проанализирована предикторная значимость прогностического нутритивного индекса (ПНИ).

Результаты. Достижение полной ПЦРО сопровождается удлинением ВБП: после полной ПЦРО – 32±11,21 мес (95% доверительный интервал – ДИ 10,09–53,97); после оптимальной ПЦРО – 22±3,46 мес (95% ДИ 15,21–28,79); после неоптимальной ПЦРО – 14±7 мес (95% ДИ 0,28–27,72). Выполнение полной ИЦРО сопровождается статистически значимым сокращением ВБП по сравнению с ПЦРО даже при условии выполнения операции без остаточной опухоли: после полной ИЦРО – 14±3,34 мес (95% ДИ 7,46–20,54); после оптимальной ИЦРО – 17±2,16 мес (95% ДИ 12,77–21,23); после неоптимальной ИЦРО – 7 мес. ПНИ≥27,86 сопровождается повышением вероятности выполнения ПЦРО без остаточной опухоли у пациентов с распространенным РЯ (AUC 94,3, чувствительность – 80%, специфичность – 91,7%; $p < 0,001$).

Заключение. Показана целесообразность стремления выполнять полную ПЦРО пациентам с распространенным РЯ. Выявлена прогностическая ценность учета ПНИ при планировании ПЦРО: повышение ПНИ сопряжено с более благоприятными периоперационными исходами. Следует разрабатывать объективные критерии для строго аргументированного отказа от проведения I этапом хирургического лечения в связи с заведомо менее благоприятным прогнозом тактики «НАХТ+ИЦРО+ХТ».

Ключевые слова: альбумин, неоадъювантная химиотерапия, нутритивный статус, полная циторедукция, рак яичников

Для цитирования: Юрова М.В., Хабас Г.Н., Павлович С.В. Оценка результатов комбинированного лечения пациентов с диссеминированным раком яичников. Гинекология. 2022;24(2):132–139. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201438

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of results of combined treatment in patients with disseminated ovarian cancer

Mariia V. Iurova^{✉1,2}, Grigory N. Khabas², Stanislav V. Pavlovich^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. According to the modern concept of surgical treatment of ovarian cancer (OC) it is necessary to perform cytoreductive surgery (CRS) without residual tumor in order to achieve more favorable oncological prognoses. However, the possibilities of achieving it with a disseminated process (stages III–IV) are limited, and therefore, for some patients, neoadjuvant chemotherapy (NACT) is the optimal initial treatment.

Aim. To compare the duration of progression-free survival (PFS) of patients with advanced OC after treatment, as well as to assess the value of the prognostic nutritional index (PNI) in predicting this outcome.

Materials and methods. We conducted a retrospective cohort study of 78 patients with stages III–IV OC, who received combined treatment between January 2016 and March 2020 (54 patients after primary CRS (PCRS)+platinum-based chemotherapy (CT), 24 patients after NACT+interval CRS (ICRS)+postoperative CT. The predictive value of the PNI was calculated.

Results. The complete PCRS is associated with increased PFS: after complete PCRS – 32±11.21 months (95% confidence interval – CI 10.09–53.97); after optimal PCRS – 22±3.46 months (95% CI 15.21–28.79); after suboptimal PCRS – 14±7 months (95% CI 0.28–27.72). Performing a complete ICRS is associated with decreased PFS compared to PCRS, even if the complete CRS is achieved: after complete ICRS – 14±3.34 months (95% CI 7.46–20.54); after optimal ICRS – 17±2.16 months (95% CI 12.77–21.23); after suboptimal ICRS – 7 months. PNI≥27.86 correlates with an increased probability of complete PCRS in patients with advanced PCR (AUC 94.3, sensitivity – 80%, specificity – 91.7%; $p < 0.001$).

Conclusion. Achieving complete PCRS in patients with disseminated OC leads to an improvement in the oncological outcome. The prognostic value of pre-treatment calculation of PNI has been revealed: an increased PNI is associated with more favorable perioperative outcomes. Objective criteria should be developed for a strictly reasoned refusal to carry out the first stage of surgical treatment due to the obviously less favorable prognosis of the tactics of "NACT+ICRS+CT".

Keywords: albumin, neoadjuvant chemotherapy, prognostic nutritional index, complete cytoreduction, ovarian cancer

For citation: Iurova MV, Khabas GN, Pavlovich SV. Evaluation of results of combined treatment in patients with disseminated ovarian cancer. Gynecology. 2022;24(2):132–139. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201438

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женского населения РФ на рак яичников (РЯ) приходится 4,1% [1]. В структуре пациентов с заболеванием от 3 до 14% составляют женщины репродуктивного возраста [1–4]. Смертность от РЯ в РФ занимает 2-е место после рака молочной железы, опережая злокачественные новообразования остальных органов репродуктивной системы [1, 5]. По данным А.Д. Каприна и соавт., из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2020 г. удельный вес РЯ, выявленного на III стадии, составляет 38,8%, на IV стадии – 20,6% [6].

Объем и характер первичного лечения оказывают решающее влияние на прогноз выживаемости пациента и качество его жизни. Согласно данным мировых сообществ ESMO-ESGO (The European Society for Medical Oncology, The European Society of Gynaecological Oncology, страны Европы) [7, 8], NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) [9], регламентирующих тактику на основании релевантных рекомендаций и принципов доказательной медицины, более благоприятные онкологические исходы (общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования – ВВП) при РЯ обеспечивает полная циторедуктивная операция (ЦРО), однако возможности ее достижения ограничены, в связи с чем некоторым пациентам на I этапе лечения выполняют индукционную неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) [10, 11]. Выбор в пользу одной из тактик по-прежнему представляет собой сложную задачу для клинициста и требует дальнейшего исследования для конкретизации противопоказаний к первичной ЦРО (ПЦРО) и показаний к НАХТ с последующей интервальной ЦРО (ИЦРО) и для объективизации и валидации индексов, которые учитывают значимые факторы исходов лечения при распространенном раке яичников.

Цель исследования – оценить длительность ВВП у пациентов с распространенным РЯ после лечения, а также значение прогностического нутритивного индекса (ПНИ) в предикции данного исхода.

Материалы и методы

В исследование были включены 78 пациентов с III–IV стадиями РЯ по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов, которые получили хирургическое лечение по поводу заболевания по одной из схем в период с января 2016 по март 2020 г. в отделении инновационной онкологии и гинекологии НМИЦ «АГП им. акад В.И. Кулакова». Комбинированное лечение заключалось в выполнении хирургического и химиотерапевтического этапов: 54 пациентам после ПЦРО была проведена платиносодержащая химиотерапия (ХТ), 24 пациента на I этапе лечения прошли 3–4 курса НАХТ, затем интервальную ЦРО и 3–4 курса послеоперационной платиносодержащей ХТ (карбоплатин АУС 6+ паклитаксел 175 мг/м², где АУС, area under the curve, – это целевое содержание карбоплатина, соответствующее площади под кривой, ото-

бражающей зависимость концентрации карбоплатина от времени).

ЦРО включала лапаротомию, ревизию органов брюшной полости, аспирацию асцита и смывов с брюшины диафрагмы и латеральных каналов для цитологического исследования, экстирпацию матки с придатками, оментэктомия на уровне поперечной ободочной кишки и при наличии идентифицируемых проявлений заболевания – тотальную или субтотальную, в том числе тазовую, перитонэктомия и мультивисцеральную резекцию (удаление метастатически пораженных аппендикса, круглой связки печени, стриппинг куполов диафрагмы, селезенки, резекция кишечника, стенки мочевого пузыря), лимфаденэктомия (удаление визуально измененных лимфатических узлов, в том числе кардиодиафрагмальной группы) [12, 13]. Мы изучили клинико-лабораторные данные (возраст и индекс массы тела – ИМТ, значения маркера Cancer Antigen 125 – СА 125), объем асцитической жидкости, рассчитали индекс перитонеального канцероматоза (ИПК), индекс коморбидности Чарльсона и ПНИ. Проанализированы частота наступления рецидива и длительность ВВП у пациентов, которым выполнили полную, оптимальную или неоптимальную ЦРО.

Методы статистического анализа данных. Количественные показатели, имевшие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), при отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). По количественному показателю, имевшему нормальное распределение, группы сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Процентные доли при анализе многопольных таблиц сопряженности сравнивали, используя хи-квадрат Пирсона. Прогностическую модель вероятности определенного исхода строили при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых (receiver operating characteristic). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили в программах IBM SPSS Statistics v26 (США) и StatTech v2.4.8 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Распределение пациентов по подгруппам в зависимости от I этапа лечения и результата ЦРО приведено в табл. 1. Подгруппы были сопоставимы по частоте выполнения операции без остаточной опухоли и с остаточной опухолью размерами до 10 мм ($p = 0,281$; ОШ 1,81, 95% ДИ 0,612–5,352). Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 2.

На основании двухэтапного кластерного анализа было показано, что все пациенты могут быть подразделены на

Хабас Григорий Николаевич – канд. мед. наук, рук. отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: g_khabas@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5011-9152

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, зав. учебной частью каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: orcid.org/0000-0002-1313-7079

Grigory N. Khabas – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: g_khabas@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5011-9152

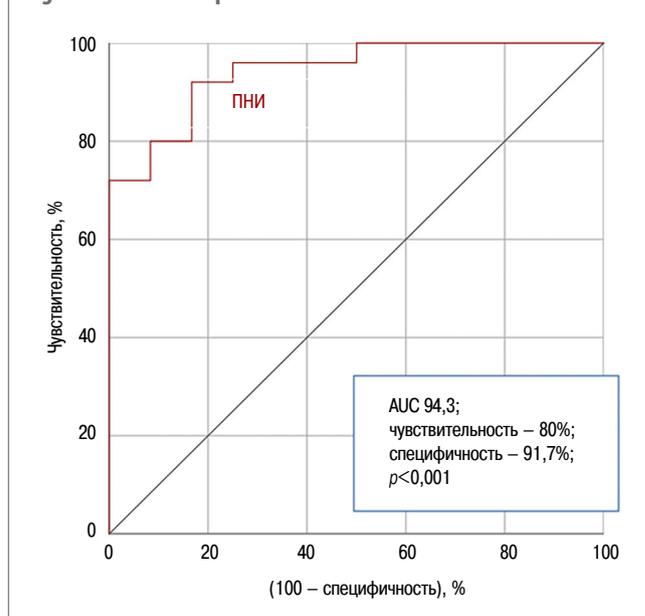
Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Таблица 1. Подгруппы пациентов в зависимости от проведенного лечения**Table 1. Groups of patients depending on the initial treatment**

Остаточная опухоль	I этап лечения	
	ПЦРО (n=54)	НАХТ (n=24)
Отсутствует, полная ЦРО, абс. (%)	38 (70,37)	14 (58,33)
≤10 мм, оптимальная ЦРО, абс. (%)	12 (22,22)	8 (33,33)
>10 мм, неоптимальная ЦРО, абс. (%)	4 (7,41)	2 (8,33)

2 кластера (по 50% человек в каждом, силуэтная мера составила 0,7, хорошее качество кластеров; $p < 0,001$), первый из которых образован теми пациентами, значения ПНИ у которых составляют 26,71 (Q1–Q3 23,5–28,63), а второй – 34,86 (Q1–Q3 32,63–37,33). При дальнейшем проведении анализа при помощи метода ROC-кривых было показано, что выполнение полной ПЦРО можно ожидать у пациентов со значениями ПНИ 27,86 и выше, при значении ниже 27,86 – выполнение ПЦРО с остаточной опухолью (AUC 94,3, чувствительность – 80%, специфичность – 91,7%; $p < 0,001$, рис. 1). Статистической значимости ПНИ для прогнозирования результата ИЦРО установлено не было ($p = 0,079$).

При увеличении ПНИ на каждую единицу следовало ожидать сокращения времени ПЦРО на 6,58 мин ($p = 0,05$) и ИЦРО на 6,79 мин ($p = 0,04$). При увеличении ПНИ на каждую единицу следовало ожидать уменьшения объема кровопотери в процессе ПЦРО на 28,12 мл ($p = 0,042$). При увеличении ПНИ на единицу следовало ожидать сокращения пребывания в стационаре после ИЦРО на 0,52 койко-дня ($p = 0,05$).

Рис. 1. ROC-кривая прогнозируемой вероятности выполнения ПЦРО без остаточной опухоли.**Fig. 1. ROC-curve for prediction of PCRS without residual tumor.**

Медиана наблюдения за пациентами после первичной и интервальной ЦРО составила 31 мес (39 мес после ПЦРО+ХТ, 27 мес после НАХТ+ИЦРО). После окончания комбинированного лечения рецидив заболевания был

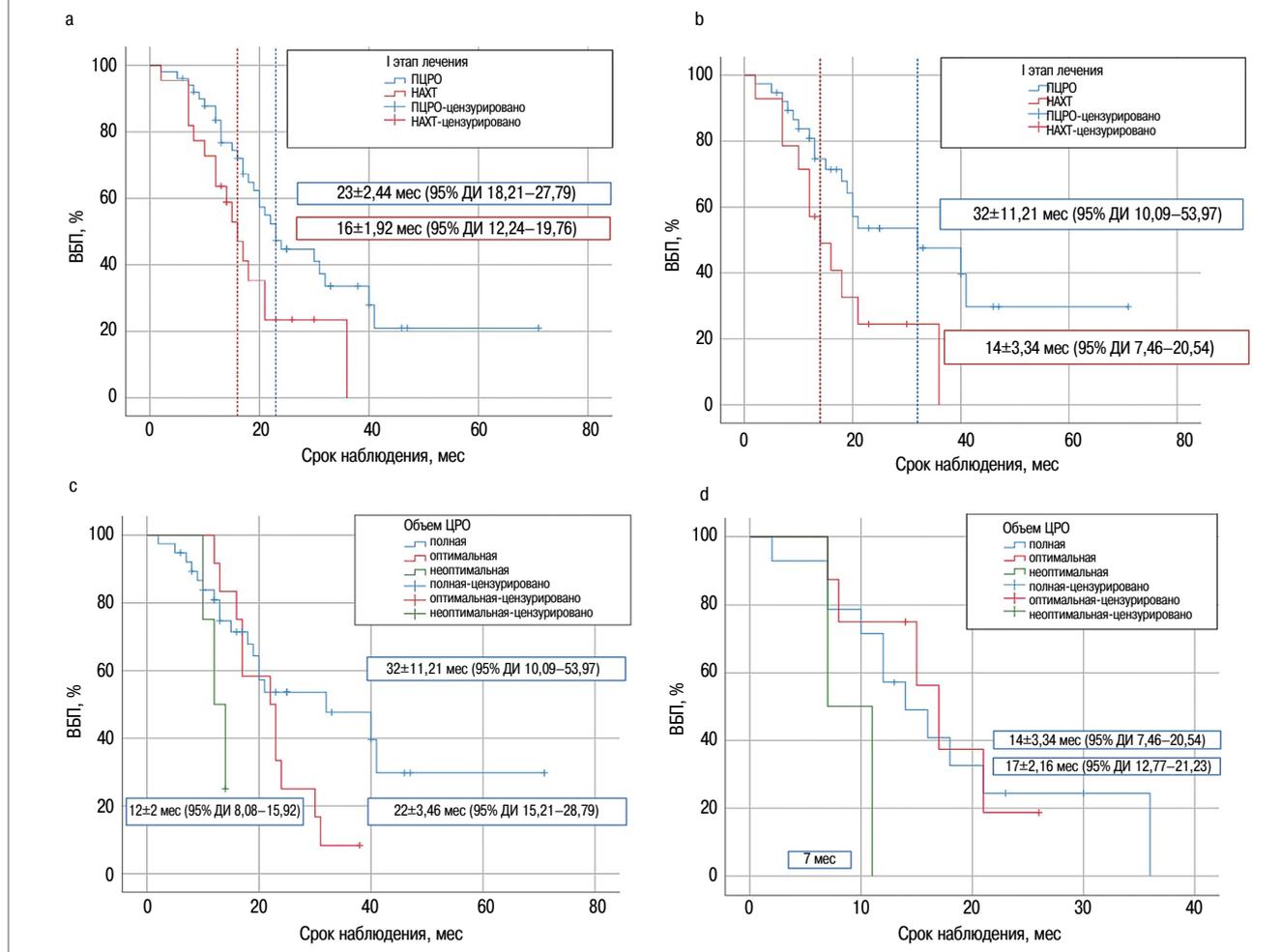
Таблица 2. Клинические характеристики пациентов в группах**Table 2. The clinical characteristics of patients**

Показатели	НАХТ+ИЦРО+ХТ				ПЦРО+ХТ				p
	M±SD/Me	95% ДИ/Q1–Q3	min	max	M±SD/Me	95% ДИ/Q1–Q3	min	max	
Возраст, лет, M±SD	59±12	54–65	36	79	53±9	50–55	37	72	0,018**
ИМТ, кг/м ² , Me	24	22–31	19	46	25	22–28	19	48	0,74
Индекс Чарлсона, баллы, Me	8	7–8	6	10	7	7–8	6	12	0,281
ПНИ, M±SD*	33±4	31–35	27	40	30	27–32	18	38	0,012***
СА 125, Ед/мл, Me	751	548–2109	200	7344	270	116–669	10	7318	<0,001***
ИПК, баллы, Me	9	6–14	2	27	9±6	8–11	0	27	н/п
Объем асцита, мл, Me	300	125–750	0	6500	100	10–300	0	4700	0,036***
Время операции, мин, M±SD	195±62	168–223	90	310	240±77	218–262	115	385	0,019**
Полная (ПЦРО: M±SD, ИЦРО: Me)	205	169–259	p=0,108		237±77	211–262	p=0,606		
Оптимальная (ПЦРО: M±SD, ИЦРО: Me)	155	140–169			250±77	201–299			
Объем кровопотери, мл, Me	300	200–500	150	800	450	300–738	150	3000	0,164
Полная, Me	300	200–500	p=0,836		500	225–738	p=0,891		
Оптимальная, Me	300	238–538			400	300–650			
Койко-дни после ЦРО, Me	11	8–13	7	25	11	9–13	6	28	0,76
Категориальные переменные									
Категория	Значение		НАХТ		ПЦРО		p		
Мутация в гене BRCA ОШ 0,400, 95% ДИ 0,08–2,002	да		2 (9,1)		10 (20,0)		0,322		
	нет		20 (90,9)		40 (80,0)				
Опухолевые клетки в смывах (цитологическое исследование) ОШ 2,462, 95% ДИ 0,784–7,732	да		17 (77,3)		29 (58,0)		0,117		
	нет		5 (22,7)		21 (42,0)				
Порт для интраперитонеальной химиотерапии, ОШ 1,23, 95% ДИ 0,44–3,439	да		9 (40,9)		18 (36,0)		0,692		
	нет		13 (59,1)		32 (64,0)				
Осложнения, абс. (%)	да		0		4 (8,0)		0,306		
	нет		22 (100,0)		46 (92,0)				

Примечание. *ПНИ рассчитан в соответствии с формулой: $10 \times \text{альбумин сыворотки крови (г/дл)} + 0,005 \times \text{лимфоциты (абсолютное значение, мм}^3\text{)}$, – предложенной Т. Оподега и соавт. в 1984 г; **t-критерий Стьюдента; ***U-критерий Манна–Уитни; н/п – не применимо (сравнение ИПК до ПЦРО и после воздействия НАХТ не проводится).

Рис. 2. Сроки наступления рецидива после лечения в зависимости от I этапа лечения и объема остаточной опухоли: *a* – ВБП при первичных и интервальных циторедуктивных вмешательствах, выполненных в полном или оптимальном объеме; *b* – ВБП при первичных и интервальных циторедуктивных вмешательствах, выполненных без остаточной опухоли; *c* – ВБП после полной, оптимальной и неоптимальной ПЦРО; *d* – ВБП после полной, оптимальной и неоптимальной ИЦРО.

Fig. 2. PFS in groups, depending on the initial treatment and the residual tumor: *a* – PFS after complete and optimal PCRS and ICRS; *b* – PFS after complete PCRS and ICRS; *c* – PFS after complete, optimal and suboptimal PCRS; *d* – PFS after complete, optimal and suboptimal ICRS.



отмечен у 50 (64,1%) пациентов: у 32 (59,26%) после ПЦРО, у 18 (75%) после НАХТ (ОШ 2,06, 95% ДИ 0,7–6,02; $p=0,181$).

Зависимость сроков наступления рецидива от I этапа лечения была оценена при помощи лог-ранк критерия Манталя–Кокса и была статистически значимой ($p=0,026$). Анализ показал, что медианы сроков наступления рецидивов после первичной и интервальной ЦРО, выполненных в объеме полной или оптимальной ЦРО, составили 23±2,44 мес (95% ДИ 18,21–27,79) и 16±1,92 мес (95% ДИ 12,24–19,76) соответственно (рис. 2a).

Проведен анализ длительности ВБП у пациентов в зависимости от I этапа лечения (лог-ранк критерий Манталя–Кокса ВБП после первичной и интервальной ЦРО: $p=0,006$). Медианы сроков наступления рецидивов после ПЦРО и после НАХТ при операции, выполненной без остаточной опухоли (полная ЦРО), составили 32±11,21 мес (95% ДИ 10,09–53,97) и 14±3,34 мес (95% ДИ 7,46–20,54) соответственно (рис. 2b). Медианы сроков наступления рецидивов после ПЦРО и после НАХТ при операции, выполненной с остаточной опухолью размерами до 1 см (оптимальная ЦРО), составили 22±3,46 мес (95% ДИ 15,21–28,79) и 17±2,16 мес (95% ДИ 12,77–21,23) соответственно. Медианы сроков наступления рецидивов после ПЦРО и после НАХТ при опе-

рации, выполненной с остаточной опухолью размерами более 1 см (неоптимальная ЦРО), составили 14±7 мес (95% ДИ 0,28–27,72) и 7 мес (2 пациента) соответственно. Проведен анализ ВБП пациентов после ПЦРО и ИЦРО в зависимости от полноты циторедукции. Медианы ВБП после полной, оптимальной и неоптимальной ПЦРО составили 32±11,21 мес (95% ДИ 10,09–53,97), 22±3,46 мес (95% ДИ 15,21–28,79) и 12±2 мес (95% ДИ 8,08–15,92) соответственно (лог-ранк критерий Манталя–Кокса: $p=0,03$; рис. 2c). Медианы ВБП после полной, оптимальной и неоптимальной ИЦРО были также сопоставимы: 14±3,34 мес (95% ДИ 7,46–20,54), 17±2,16 мес (95% ДИ 12,77–21,23) и 7 мес соответственно (лог-ранк критерий Манталя–Кокса: $p=0,139$, рис. 2d).

Обсуждение

Полная циторедукция с удалением всех макроскопических проявлений заболевания должна являться основной целью лечения больных РЯ, в том числе при диссеминации опухолевого процесса. Биологическое объяснение данного стремления заключается в повышении эффективности химиотерапевтического лечения за счет улучшения биодоступности препаратов, доставленных к опухолевым клеткам редуцированной до микроскопических размеров

опухолевой ткани, – ранее было показано, что проникающая способность химиотерапевтических агентов составляет 1–2 мм [14]. Одним из наиболее крупных исследований, посвященных изучению влияния остаточной опухоли на показатели выживаемости пациентов после комбинированного лечения РЯ IIВ–IV стадий, является метаанализ 3 проспективных рандомизированных исследований (AGO-OVAR 3, 5 и 7), суммарно включивший 3126 пациентов, которым были выполнены полная, оптимальная или неоптимальная ПЦРО [15]. A. du Bois и соавт. показали, что ВБП пациентов после ПЦРО составила 18,2 мес (95% ДИ 17,3–19,1), ВБП после полной ЦРО – 15,5 мес, после оптимальной – 10,1 мес и 7,8 мес – после неоптимальной ЦРО ($p < 0,0001$).

Мы показали, что выполнение операции без остаточной опухоли сопровождается более длительной безрецидивной выживаемостью пациентов после комбинированного лечения (32 мес после ПЦРО без остаточной опухоли по сравнению с 22 мес после ПЦРО, выполненной с остаточной опухолью размерами менее 1 см, и 12 мес после ПЦРО, выполненной с остаточной опухолью размерами более 1 см).

Следует отдельно отметить, что лечение пациентов, включенных в метаанализ A. du Bois и соавт., проводилось в 1995–2002 гг. С тех пор хирургическая тактика во многом претерпела изменения, в первую очередь за счет расширения зон хирургической активности. Ранее этому было посвящено исследование, выполненное D. Chi и соавт. в MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) [16]. Опыт увеличения частоты вмешательств на ободочной кишке (до 35% по сравнению с 6% ранее), а также выполнение хирургических этапов на органах верхнего этажа брюшной полости у 38% пациентов с ПИС–IV стадиями РЯ было ассоциировано с увеличением частоты достижения полной и оптимальной циторедукций (80% по сравнению с 46%; $p < 0,01$) и со значимым улучшением показателей выживаемости пациентов (5-летняя ВБП увеличилась до 31% по сравнению с 14%, общая выживаемость возросла до 47% по сравнению с 35%). Пациентам, включенным в проведенное нами исследование, при наличии показаний были выполнены все необходимые этапы для элиминации опухоли (стриппинг или резекция куполов диафрагмы, спленэктомия, резекция печени, резекция отделов кишечника и т. д.).

После достижения плато кривой обучения в 2017 г. данный объем в нашем учреждении является «стандартной» хирургической практикой. При расширении объема вмешательства следует ожидать повышения риска определенных последствий, таких как увеличение длительности операции (соответственно и времени наркоза), объема кровопотери, повышение частоты инфекционных осложнений и времени пребывания в стационаре [16]. В связи с весомостью данного аргумента до начала лечения требуется предварительная тщательная оценка как распространения опухолевого процесса, так и соматического статуса пациента совместно с врачом-анестезиологом-реаниматологом. Мы также показали (табл. 2), что ПЦРО сопровождается более длительным течением операции (240 ± 77 мин по сравнению со 195 ± 62 мин; $p = 0,019$), сопряжена с увеличением объема кровопотери (450 мл по сравнению с 300 мл; $p = 0,164$) и риском послеоперационных осложнений (100% осложнений, потребовавших хирургического вмешательства, были отмечены после ПЦРО), что суммарно представляет более высокий риск для коморбидных пациентов, в связи с чем они не являются оптимальными кандидатами для выполнения ЦРО в момент постановки диагноза.

Поскольку возможности достижения полной ПЦРО ограничены, а коморбидность пациента на момент начала лече-

ния может требовать времени на компенсацию сопутствующих заболеваний, для повышения вероятности проведения циторедукции без остаточной опухоли или для подготовки пациента к операции рассматривается альтернативная тактика, а именно индукционная НАХТ с последующей ИЦРО [10, 11]. Цель проведения НАХТ заключается в достижении лекарственного патоморфоза химиочувствительной опухолевой ткани [17, 18], который сопровождается ее замещением очагами фиброза, уменьшением распространенности опухолевого процесса до ограниченных участков, не регрессировавших на фоне проводимой НАХТ, или полной элиминацией вторичных проявлений перитонеального канцероматоза. Воздействие НАХТ повышает вероятность удаления всех видимых проявлений опухолевого процесса у пациентов, которые изначально не были признаны кандидатами для достижения полной циторедукции в процессе первичной операции [10].

По данным базы The Surveillance, Epidemiology, and End Results (США), с 2003 по 2010 г. было зафиксировано повышение частоты выполнения ИЦРО при ПИС стадии от 16 до 34% и от 41 до 62% – при IV стадии заболевания [19]. Данные рандомизированных контролируемых исследований, посвященных сравнению различных методик лечения распространенного РЯ (JCOG0602, проведенного The Japan Clinical Oncology Group [20]; SCORPION, проведенного Surgical COmplications Related to Primary or Interval debulking in Ovarian Neoplasm [21], и др.), свидетельствуют о сопоставимой длительности ВБП и общей выживаемости у пациентов наряду со значительным снижением послеоперационных осложнений после ИЦРО по сравнению с ПЦРО.

Мы показали, что частота рецидива заболевания после ИЦРО и ПЦРО была сопоставимой (75% и 59,26%), однако сроки рецидива статистически значимо различались. Длительность ВБП после ИЦРО, выполненной даже без остаточной опухоли (14 мес), значимо менее продолжительная, чем ВБП после ПЦРО, выполненной с остаточными проявлениями опухолевого процесса до 1 см (22 мес), и сопоставима с длительностью ВБП после неоптимальной ПЦРО (12 мес). Данный результат, а именно сокращение ВБП после НАХТ, проведенной на I этапе лечения, свидетельствует о том, что данная тактика практически нивелирует хирургические усилия, которые были применены для достижения полной ИЦРО. Снижение хирургической активности в процессе ИЦРО связано с патоморфозом, при котором регресс опухолевых очагов приводит к минимизации объема вмешательства (сохранение брюшины или удаление брюшины определенной области вместо тотальной перитонэктомии в связи с ее гладкостью и визуальной интактностью, а также сохранение органа или его части в связи с отсутствием канцероматоза и метастатического поражения). Предположительным фактором сокращения ВБП после НАХТ является микроскопический пул резистентных опухолевых клеток, оставленный после ИЦРО в связи со сложностями их идентификации на фоне патоморфоза опухоли (очаг уменьшился, перестал быть видимым глазу, у хирурга нет показаний к удалению визуально неизмененных тканей, а значит, клетки остаются и являются субстратом неизбежного более раннего рецидива). Данный вывод в очередной раз подчеркивает актуальность объективизации противопоказаний для проведения хирургического лечения в качестве I этапа лечения распространенного РЯ.

На сегодняшний день наиболее весомыми аргументами в пользу химиотерапевтического лечения на I этапе считаются критерии, прямо или косвенно отображающие соматический статус пациента (в том числе более старший возраст, наличие

сопутствующих заболеваний,отягощающих анамнез, сниженный уровень альбумина в крови, кахексия и т. д.) и степень распространения опухолевого процесса (индекс перитонеального канцероматоза, объем асцита и т. д.). Факторы, влияющие на принятие решения о проведении пациенту НАХТ на I этапе, можно подразделить на 2 группы: факторы со стороны пациента (возраст, коморбидность, уровень альбумина, наличие и выраженность кахексии) и факторы, указывающие на степень распространенности опухолевого процесса (стадия заболевания, размеры опухоли, наличие отдаленных метастазов, инвазия стенок таза, вовлечение тонкой кишки и корня брыжейки на большом протяжении, вовлечение лимфоузлов выше чревного ствола, наличие множественных внутривисцеральных метастазов в печени или перитонеальных узлов вблизи печеночной вены или воротной вены, вовлечение тонкой кишки и корня брыжейки на большом протяжении) [13, 22].

Несмотря на значимые различия ряда факторов в исследуемых группах (возраст, ПНИ, объем асцита, ИПК, СА 125), при статистическом анализе мы не обнаружили влияния данных показателей на длительность ВВП, которые, по данным литературы, обладают прогностической значимостью. О прогностической значимости изученных маркеров можно упомянуть только в контексте полученной взаимосвязи данных показателей с интраоперационными и послеоперационными исходами. На основании проведенного анализа мы показали, что выполнение на I этапе НАХТ прогнозируемо у пациентов старше 57,5 года, у которых уровень СА 125 >618,5 Ед/мл, а объем асцита более 225 мл. Противоречивость полученных данных побуждает продолжать поиск более объективных предикторов.

Проведен анализ прогностической ценности ПНИ, который рекомендован американской ассоциацией National Comprehensive Cancer Network для ранжирования пациентов в соответствии с их нутритивным статусом как отображением общесоматического благополучия. ПНИ предложен Т. Onodera и соавт. в 1984 г. в первую очередь для предикции осложнений в послеоперационном периоде [23]. Индекс рассчитывается на основании содержания в сыворотке крови альбумина и лимфоцитов в соответствии с формулой: $10 \times \text{альбумин сыворотки крови (г/дл)} + 0,005 \times \text{лимфоциты (абсолютное значение, мм}^3\text{)}$. При менее благоприятных значениях ПНИ вероятность выполнения полной и оптимальной ЦРО ниже, риск периоперационных осложнений выше, в связи с чем пациентам показана НАХТ в качестве I этапа лечения [9, 23–25].

Мы показали, что снижение ПНИ сопряжено с увеличением времени ПЦРО, объема интраоперационной кровопотери при ПЦРО и ИЦРО, а также с продлением послеоперационного пребывания в стационаре пациентов после ИЦРО. Было также показано, что на изменение ПНИ, в свою очередь, оказывает влияние увеличение объема асцита: при увеличении на 1 мл следует ожидать снижение ПНИ на 0,002 ($p=0,028$, метод линейной регрессии), что может косвенно указывать на потерю белкового компонента кровеносного русла при образовании асцитической жидкости. Образование экссудата при опухолевом процессе, в частности, сопровождаемом перитонеальным канцероматозом, характеризуется высоким содержанием белка и снижением альбумина в сыворотке крови [26].

Данные процессы являются следствием компрессии лимфатических коллекторов, изменения клеточного состава и профиля метаболитов, везикул, факторов роста, цитокинов и прочих высокомолекулярных компонентов, а также следствием повышенной порозности перитонеальной

мембраны и капилляров, ассоциированной с образованием опухолью сосудисто-эндотелиального фактора роста и снижением внутрисосудового онкотического давления. Перечисленные патогенетические механизмы потенцируются при таких проявлениях коморбидности, как почечная, печеночная или сердечная недостаточность, в связи с изменением соотношения электролитов, в частности натрия. Гипоальбуминемия патогенетически взаимосвязана с образованием не только асцита, но и плеврального и перикардального выпотов [23]. Снижение ПНИ, как и образование асцита при перитонеальной диссеминации, является одним из прогностически неблагоприятных факторов течения РЯ. Аналогичные данные об обратной пропорциональной взаимосвязи объема асцитической жидкости и уровня ПНИ были представлены N. Komura и соавт. [23]. Мы также показали прогностическую ценность учета ПНИ при планировании ПЦРО, поскольку было установлено, что ПНИ, равный 27,86 и более, сопровождается повышением вероятности выполнения ПЦРО без остаточной опухоли у пациентов с распространенным РЯ.

Вопреки данным опубликованных исследований [23], у пациентов проведенного нами исследования ПНИ перед ПЦРО был ниже, чем у пациентов перед ИЦРО. Это свидетельствует о том, что, несмотря на доступность его расчета, в проспективном режиме на данный показатель на этапе принятия решения о I-м варианте лечения мы не ориентировались в отличие от широко внедренных в клиническую практику показателей (СА 125, объем асцита, определенный при помощи УЗИ, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии) и возраста пациента. Следует отметить, что значения ПНИ в исследуемой нами выборке пациентов ниже, чем описанные в ряде опубликованных исследований (для сравнения: пороговое значение в нашем исследовании составило 27,86, в опубликованных – 42,9–47,2) [23, 27, 28], однако сопоставимы со значениями, представленными в работе D. Dai и соавт. [29]. Данные различия могут быть объяснены различиями этнической принадлежности пациентов, а также референсных значений альбумина, принятых в лабораториях разных стран (в России: 35–50 г/л), что следует учитывать при интерпретации данных.

Заключение

Из вышеперечисленного следует, что шанс на получение I этапом хирургического лечения должен быть максимально реализован с учетом только значимых факторов риска осложнений, а направление пациентов на НАХТ должно быть аргументированным наиболее прогностически значимыми данными клинической и инструментально-лабораторной диагностики, поскольку данная тактика сопровождается значительно менее благоприятным прогнозом длительности безрецидивной выживаемости пациентов с распространенным РЯ.

В связи с противоречивыми и субъективными данными выбор в пользу одного из методов первичного лечения должен быть объективно обоснован. Мы показали ценность ПНИ в предоперационном прогнозировании выполнения ПЦРО без остаточной опухоли. Требуется проведение дальнейших исследований применения данного индекса также для предоперационного ранжирования рисков при выборе I этапа лечения пациентов с распространенными стадиями РЯ, а также для предикции ВВП после окончания комбинированного лечения. В связи с ограниченным количеством исследований при перечисленных перспективных точках клинического применения ПНИ требуется дальнейшее изу-

чение данного способа оценки нутритивного благополучия пациентов перед выполнением лечения, требующего физических ресурсов пациента [23–25, 27–29].

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится ретроспективный дизайн проведенного нерандомизированного одноцентрового исследования и сравнительно небольшая выборка пациентов, средний возраст которых составил 55±10 лет (36–79 лет, 95% ДИ 52–57). Среди включенных в исследование было всего 6 пациентов, операция у которых была бы выполнена с остаточной опухолью более 1 см (неоптимальная ЦРО).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. М.В. Юрова – разработка дизайна представленного исследования, анализ данных доступной литературы, создание и ведение базы данных, статистическая обработка и интерпретация клинических данных, написание текста, редактирование, подготовка документации; Г.Н. Хабас – оперативное лечение пациентов, клиническая интерпретация полученных данных, критический пересмотр написанного текста, внесение правок и дополнений, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; С.В. Павлович – разработка дизайна представленного исследования, редактирование, клиническая интерпретация полученных данных, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи, подготовка документации.

Authors' contribution. MV Iurova – study planning, analysis of literature data, literature data research, clinical and statistical data processing, collection and characterization of clinical samples, manuscript authoring, discussion of the results, editing, registration of documents; GN Khabas – surgical treatment, clinical data processing, manuscript critical revision, final approval; SV Pavlovich – study planning, editing, clinical data processing, manuscript critical revision, final approval, registration of documents.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Исследование выполнено в соответствии с ФЗ РФ №152-ФЗ от 27.07.2006 (с изменениями на 29.07.2017) «О персональных данных», с ФЗ РФ №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» (статья 13 «Соблюдение врачебной тайны»), а также с положениями Хельсинкской декларации с учетом пересмотров.

Ethics approval. The study was conducted in accordance with federal laws of the Russian Federation (152, 323 etc.) and the Declaration of Helsinki of 1964 with all subsequent extensions and amendments regulating scientific research involving biomaterials obtained from human beings.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoi AO. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
2. Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020;9(1):60-5 [Nazarenko TA, Ashrafian LA, Dzhanashevili LG, Martirosyan YO. Retention of reproductive material in cancer patients as a sociomedical and organizational problem. *PA. Herzen Journal of Oncology.* 2020;9(1):60-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/onkolog2020901160
3. Tomao F, Di Pinto A, Sassu CM, et al. Fertility preservation in ovarian tumours. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:885. DOI:10.3332/ecancer.2018.885
4. Ashraf MA, Dasari P. Outcome of fertility-preserving surgery for ovarian malignancy in young women. *Case Rep.* 2018;1(1):51-4.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21590
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii V 2020 godu. Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Shakhzadovoi AO. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
7. Colombo N, Sessa C, du Bois A, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019;30(5):672-705. DOI:10.1093/annonc/mdz062
8. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(7):1534-42. DOI:10.1097/IGC.0000000000001041
9. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. 2021;3:1-254. Available at: <https://www.lissod.com.ua/doctor/files/ovarian-Пак%20яичников.pdf> Accessed: 15.08.2021.
10. Koirala P, Moon AS, Chuang L. Clinical Utility of Preoperative Assessment in Ovarian Cancer Cytoreduction. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(8):568. DOI:10.3390/diagnostics10080568
11. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):448-58. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30837-4
12. Sugarbaker PH. Comprehensive management of peritoneal surface malignancy using cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the Washington Cancer Institute approach. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(12):1965-77. DOI:10.1517/14656560903044974
13. Sugarbaker PH. Preoperative Assessment of Cancer Patients with Peritoneal Metastases for Complete Cytoreduction. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7:295-302. DOI:10.1007/s13193-016-0518-0
14. Sugarbaker PH, Van der Speeten K, Stuart OA. Pharmacologic rationale for treatments of peritoneal surface malignancy from colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(1):19-30. DOI:10.4251/wjgo.v2.i1.19
15. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234-44. DOI:10.1002/cncr.24149
16. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of

- a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114(1):26-31. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.03.018
17. Böhm S, Faruqi A, Said I, et al. Chemotherapy Response Score: Development and Validation of a System to Quantify Histopathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Tubo-Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2457-63. DOI:10.1200/JCO.2014.60.5212
18. Cohen PA, Powell A, Böhm S, et al. Pathological chemotherapy response score is prognostic in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):441-8. DOI:10.1016/j.ygyno.2019.04.679
19. Meyer LA, Cronin AM, Sun CC, et al. Use and Effectiveness of Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3854-63. DOI:10.1200/JCO.2016.68.1239
20. Onda T, Satoh T, Ogawa G, et al. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer.* 2020;130:114-25. DOI:10.1016/j.ejca.2020.02.020
21. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1657-64. DOI:10.1136/ijgc-2020-001640
22. Nougaret S, Addley HC, Colombo PE, et al. Ovarian Carcinomatosis: how the radiologist can help plan the surgical approach. *Radiographics.* 2012;32(6):1775-800. DOI:10.1148/rg.326125511
23. Komura N, Mabuchi S, Yokoi E, et al. Prognostic significance of the pretreatment prognostic nutritional index in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget.* 2019;10(38):3605-13. DOI:10.18632/oncotarget.26914
24. Feng Z, Wen H, Ju X, et al. The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):883. DOI:10.1186/s12885-018-4732-8
25. Demir A, Alan O, Koca S, Surmeli H. The Relationship Between the Prognostic Nutritional Index and Overall Survival in Elderly Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *EJMI.* 2020;4(2):269-73. DOI:10.14744/ejmi.2020.30288
26. Pasha K, Ramesh Kumar B, Macherla R, et al. Biochemical Markers of Ascitic Fluid to Differentiate Ovarian Cancer from Liver Cirrhosis Patients. *J Clin Diagn Res.* 2020;14(6):BC01-4. DOI:10.7860/JCDR/2020/44135.13765
27. Zhang W, Ye B, Liang W, Ren Y. Preoperative prognostic nutritional index is a powerful predictor of prognosis in patients with stage III ovarian cancer. *Sci Rep.* 2017;7(1):9548. DOI:10.1038/s41598-017-10328-8
28. Miao Y, Li S, Yan Q, et al. Prognostic Significance of Preoperative Prognostic Nutritional Index in Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Oncol Res Treat.* 2016;39(11):712-9. DOI:10.1159/000452263
29. Dai D, Balega J, Sundar S, et al. Serum Albumin as a Predictor of Survival after Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer (AOC): A Retrospective Study. *J Invest Surg.* 2022;35(2):426-31. DOI:10.1080/08941939.2020.1827314

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022

Бактериальный вагиноз и инфекция нижних мочевыводящих путей у женщин. Клинический случай

К.П. Тевлин^{✉1}, Б.В. Ханалиев¹, Е.В. Тевлина²

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Аннотация

Консервативная терапия острого (обострения хронического) цистита у женщин в сочетании с бактериальным вагинозом (БВ) – задача, зачастую вызывающая затруднения у практикующего врача. *Escherichia coli* по-прежнему остается главным возбудителем инфекции мочевыводящих путей вследствие наличия факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на средство возбудителя к уротелию, но и препятствуют развитию иммунного ответа. При этом БВ является фактором, нередко сопровождающим и поддерживающим воспаление нижних мочевыводящих путей у женщин. Одновременное возникновение вышеуказанных состояний является частой клинической ситуацией. Необходимы дифференциальный подход к назначению антимикробных препаратов пациентам с инфекцией мочевыводящих путей и бактериальным вагинозом, а также использование безопасных натуральных лекарственных средств (биологически активных добавок) в их комплексной терапии.

Ключевые слова: острый цистит, бактериальный вагиноз, антимикробная терапия, биологически активная добавка, комплексная терапия

Для цитирования: Тевлин К.П., Ханалиев Б.В., Тевлина Е.В. Бактериальный вагиноз и инфекция нижних мочевыводящих путей у женщин. Клинический случай. Гинекология. 2022;24(2):140–143. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201411

CASE REPORT

Bacterial vaginosis as a risk factor for lower urinary tract infection in women: case report

Konstantin P. Tevlin^{✉1}, Benjamin V. Khanaliev¹, Ekaterina V. Tevlina²

¹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;

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

Abstract

Conservative therapy of acute (exacerbation of chronic) cystitis in women in combination with bacterial vaginosis is a task that often causes difficulties for a practicing doctor. *Escherichia coli* is still the main causative agent of urinary tract infection due to the presence of virulence factors that not only affect the affinity of the pathogen to the urothelium, but also hinder the development of an immune response. At the same time, bacterial vaginosis is a factor that often accompanies and supports inflammation of the lower urinary tract in women. Simultaneous occurrence of the above conditions is a frequent clinical situation. A differential approach is needed to prescribe antimicrobials to patients with urinary tract infection and bacterial vaginosis, as well as the use of safe natural medicines (biologically active additives) in their complex therapy.

Keywords: acute cystitis, bacterial vaginosis, antimicrobial therapy, biologically active additives, complex therapy

For citation: Tevlin KP, Khanaliev BV, Tevlina EV. Bacterial vaginosis as a risk factor for lower urinary tract infection in women: case report. Gynecology. 2022;24(2):140–143. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201411

Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) – клинический невоспалительный синдром, возникающий в результате замены нормальной микрофлоры влагалища (виды *Lactobacillus* spp., продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода) на повышенную генерацию многочисленных видов облигатных и факультетных анаэробных микроорганизмов, например *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* и др., ежегодно поражающий до 29% женщин во всем мире. БВ часто рецидивирует после

лечения, причем у 50% женщин симптомы возвращаются в течение 12 мес. Некоторые исследования показывают, что это связано с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза. БВ предрасполагает женщин к приобретению инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), включая вирус иммунодефицита человека [1].

Причины развития БВ до конца неизвестны, однако очевидно, что он может быть связан с большим количеством незащищенных половых контактов [2]. У женщин с БВ

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Тевлин Константин Петрович – канд. мед. наук, доц. каф. урологии и нефрологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». E-mail: opticon2@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3393-5534

Ханалиев Бениамин Висампашевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и нефрологии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-1188-2144

Тевлина Екатерина Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

✉ Konstantin P. Tevlin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center. E-mail: opticon2@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3393-5534

Benjamin V. Khanaliev – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0003-1188-2144

Ekaterina V. Tevlina – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

нативная вагинальная флора – продуцирующие перекись водорода лактобактерии, ответственные за поддержание кислой среды, – заменяется инвазивными патогенами, *G. vaginalis* видов *Prevotella* и *Mobiluncus*. Замена лактобацилл на *G. vaginalis* способствует изменению базового значения pH влагалища, что благоприятствует созданию среды для развития БВ. *G. vaginalis* образует биопленку, являющуюся матрицей для других патогенных бактерий, а также затрудняет проникновение антимикробных агентов в очаг воспаления [3, 4].

Терапия БВ в настоящее время недостаточно эффективна, поскольку положительный результат лечения рекомендуемыми средствами (метронидазол, клиндамицин) составляет 80–90%, а процент рецидивирования БВ остается высоким, достигая 58–60% через 1 год после лечения. Таким образом, необходимо исследовать альтернативные подходы к лечению БВ для снижения частоты рецидивирования процесса. Несмотря на то что результаты исследований подтверждают, что БВ значительно увеличивает риск заражения ИППП, также выявлено, что и БВ, в свою очередь, может быть следствием ИППП [5].

Одним из наиболее часто возникающих воспалительных процессов в малом тазу, ассоциированных с БВ у женщин, является инфекция нижних мочевыводящих путей (ИНМП). На современном этапе развития медицинской науки невозможно закрывать глаза на существующую связь между факторами риска развития рецидивирующей ИНМП, сексуальной активностью и микробиоценозом влагалища. В этом аспекте не вызывает сомнения необходимость коррекции состава вагинальной микрофлоры и проведения профилактических мероприятий и альтернативных антимикробных методов лечения. ИНМП относят к числу наиболее распространенных инфекций, с которыми сталкиваются женщины. Данная ситуация четко коррелирует с частотой возникновения БВ [6–8].

Escherichia coli – главный возбудитель инфекции мочевыводящих путей (ИМП) вследствие наличия у нее факторов вирулентности, которые не только оказывают влияние на сродство возбудителя к уротелию, но и препятствуют развитию иммунного ответа. Одна из самых трудных проблем в разрешении ИМП – вероятность развития рецидивов, частота которых колеблется, в зависимости от возраста, до 50% случаев и зачастую провоцируется дисбиозом влагалища [6].

Один из ключевых моментов в терапии ИМП – это применение антибактериальных препаратов. При выборе антибиотиков необходимо руководствоваться точной этиологией заболевания, эффективностью и безопасностью антибактериальных средств, а также антибиотикорезистентностью возбудителей. Несмотря на то что *E. coli* по своей природе чувствительна ко многим антибиотикам, в настоящее время в связи с появлением и распространением резистентности выбор препаратов может быть существенно ограничен. По данным клинических исследований, установлено снижение эффективности некоторых антибиотиков с одновременным повышением резистентности к ним.

Помимо прочего, рост заболеваемости ИМП обусловлен появлением атипичных форм микроорганизмов, которые чувствительны ко многим антибактериальным препаратам и способны к длительному существованию в организме в виде L-форм, что затрудняет их идентификацию и лечение [9].

Подавляющее большинство ИНМП у женщин проявляется циститом и уретритом, поражая в первую очередь нижние мочевыводящие пути. Факторы риска неосложненного цистита у взрослых женщин включают факторы окружающей среды, такие как частая смена половых партнеров, применение

спермицидов, постменопауза и ИМП в анамнезе, генетические факторы, а также нарушение иммунной системы и факторы вирулентности уропатогенов. Анатомические и физиологические особенности женской уретры – еще один источник риска. Так, например, расстояние от уретры женщины до заднего прохода обратно пропорционально риску развития ИМП. Международные клинические рекомендации рассматривают сексуальную активность молодых пациенток как очевидный и неизбежный фактор риска, поскольку половой акт способствует механическому перемещению кишечной и вагинальной микрофлоры в полость уретры, исходя из анатомических особенностей женского мочеиспускательного канала. Основными механизмами развития рецидивирующих ИМП являются реинфекция и бактериальная персистенция. Реинфицирование нижних мочевыводящих путей у женщин связано с постоянным восходящим поступлением микрофлоры из периуретральной области.

Влагалище является ключевым анатомическим участком в патогенезе ИМП у женщин и служит потенциальным резервуаром для инфицирования и местом, где и хирургические вмешательства могут повысить риск ИМП. Таким образом, существуют гендерные предпосылки к возникновению и рецидивированию цистита. Исследования последних 10 лет продемонстрировали, что некоторые штаммы *E. coli* способны проникать в слизистую оболочку мочевого пузыря и образовывать покоящиеся внутриклеточные бактериальные резервуары, которые затем могут действовать как источник устойчивости бактерий и, следовательно, рецидива ИМП [8]. Варианты долгосрочного ведения женщин с рецидивирующими ИМП являются мультимодальными и должны быть сосредоточены на предотвращении рецидивов. Существует несколько неантимикробных подходов для профилактики и лечения рецидивирующих ИМП. Благодаря нашим постоянно расширяющимся исследовательским знаниям в настоящее время существует множество полезных продуктов, которые можно применять для успешного лечения [9].

Следует рассмотреть план ведения, включающий комбинацию неантимикробного и селективного противомикробного режима на протяжении как минимум 6 мес. Среди мер неантимикробного лечения и профилактики ИМП необходимо отдать предпочтение комбинации веществ, обладающих антиадгезивным, иммунопротективным действиями и улучшающих трофику слизистой оболочки мочевого пузыря. Прием таких препаратов, как экстракт клюквы, D-маннозы и витамин D, особенно необходим на первых этапах колонизации мочевого пузыря уропатогенами, например, после полового контакта, чтобы снизить вероятность репликации, адгезии и инвазии в уротелий этих микроорганизмов. В ряде экспериментальных и клинических исследований подтверждена обоснованность, эффективность и безопасность применения витамина D₃, D-маннозы, проантоцианидинов в лечении, профилактике и реабилитации пациенток с ИМП, как неосложненными, так и рецидивирующими [4].

D-манноза представляет собой моносахарид – соединение, имитирующее уроэпителиальные рецепторы хозяина для уропатогенов, за счет чего она может конкурентно связываться с бактериальными поверхностными лигандами (фимбриями типа I) и уменьшать количество бактерий, прикрепляющихся к слизистой оболочке, в достаточной степени для того, чтобы изменить тонкий баланс взаимодействия «хозяин–бактерия» в пользу хозяина. А.Е. Sobota в 1984 г. в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировал эффективность клюквы в лечении и профилактике ИМП [10]. Кохрейновские обзоры ярко де-

монстрируют роль проантоцианидинов в терапевтической дозировке 36 мг в лечении и профилактике рецидивирующих ИМП [11]. Исследования *in vitro* показали, что эпителий мочевого пузыря у женщин, проходивших лечение с использованием витамина D₃, обладает способностью вырабатывать большее количество кателицидина и β-дефензинов, которые являются антимикробными пептидами и оказывают защитное иммунопротективное действие, предотвращая развитие ИМП [12]. Таким образом, более эффективные лечение, реабилитация и профилактика рецидивирующих ИМП возможны при сочетании нескольких компонентов, которые входят в состав биологически активной добавки (БАД) Уронекст (ЭргоФарма Лтд., Словения, по заказу ООО «НПО ПетроваксФарм», Россия) [13]. Средство содержит D-маннозу (2000 мг), проантоцианидины (36 или 500 мг брендированного концентрата экстракта клюквы Cran-Max – запатентованный экстракт североамериканской клюквы с повышенной биодоступностью и эффективностью, стандартизирован по проантоцианидинам), а также витамин D₃ в дозе 1 мкг.

Согласно последним данным, касающимся исследования свойств и безопасности указанной БАД, у женщин при комплексном (совместно с лекарственными препаратами) лечении острого или обострения хронического цистита на фоне БВ данная лечебная тактика является весьма перспективной в отношении благоприятного воздействия на оба вышеуказанных состояния.

Клинический случай

Иллюстрацией вышесказанного может быть следующий клинический пример: к урологу обратилась пациентка Н., 28 лет, с жалобами на периодические обострения хронического цистита, ассоциированные с половым контактом, а также выделения из половых путей с неприятным запахом, периодическое жжение во влагалище.

Имеет анамнез хронического рецидивирующего цистита в течение 5 лет после смены полового партнера. Начало половой жизни – в 21 год, контрацепция – презерватив. Сопутствующая патология – хронический сальпингоофорит, БВ. При лабораторном обследовании не было обнаружено ИППП. В настоящее время эпизоды острого цистита возникают после каждого полового контакта. Пациентка использует интерметитирующую антимикробную профилактику перед половым контактом (левофлоксацин, 500 мг).

При осмотре гинекологом: выделения из половых путей с неприятным запахом, рН влагалищных выделений – 5,3, положительный аминотест, «ключевые» клетки при микроскопии. При выполнении бактериологического исследования отделяемого из половых путей обнаружены *E. coli* и *G. vaginalis*.

По заключению уролога: дистопия наружного отверстия уретры отсутствует.

Пациентке назначено следующее лечение: клиндамицин (крем 2%, 5,0 г, интравагинально, 1 раз в сутки в течение 7 дней), амоксициллин/клавулановая кислота (875+125 мг, 2 раза в день в течение 7 дней). Ремиссия наступила в течение 3 нед. В ближайшее время после окончания лечения был зарегистрирован рецидив.

При повторном обращении по результатам контрольного бактериологического исследования средней порции мочи, а также отделяемого из половых путей выявлена *E. coli* в титре 10⁵. Определена чувствительность к нитрофуранам.

Повторный курс лечения: фуразидин, 50 мг (2 таблетки 3 раза в день на протяжении 10 дней), нистатин+нифурател интравагинально перед сном (8 дней по 1 свече), БАД, со-

держащая брендированный концентрат экстракта клюквы Cran-Max, D-маннозу и витамин D₃ (1 саше в сутки в течение 7 дней, затем – 1 саше за 1–3 ч перед половым контактом), а также лечение полового партнера. В результате зарегистрирована ремиссия в течение 6 мес наблюдения. По итогам контрольного бактериологического исследования мочи рост микрофлоры не выявлен, при исследовании отделяемого из половых путей обнаружен рост лактобактерий в количестве 10⁵. При этом рН влагалища определялся на уровне 4,1.

Заключение

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что продукт Уронекст в составе комплексной терапии ИМП в сочетании с БВ обеспечивает уменьшение степени выраженности симптомов острого цистита и клинических проявлений БВ, а также повышение качества жизни пациенток. Обращает на себя внимание снижение частоты развития рецидивов после завершения лечения. Кроме того, эффективность лечения выражается в снижении уровня микробной обсемененности мочи *Enterococcus faecalis* и *E. coli*. Терапия острого или обострения хронического цистита в сочетании с БВ с использованием БАД, содержащей брендированный концентрат экстракта клюквы Cran-Max, D-маннозу и витамин D₃, позитивно влияет и на проявления БВ.

Вместе с тем остается не до конца понятным позитивное действие указанной БАД на симптомы БВ. Подобные эффекты неожиданны и требуют дальнейшего клинического осмысления. БАД, содержащую брендированный концентрат экстракта клюквы Cran-Max, D-маннозу и витамин D₃, целесообразно рекомендовать к использованию в Российской Федерации в исследуемой области применения.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации (дата подписания 04.10.2021).

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript (signed on 04.10.2021).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of Interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «НПО ПетроваксФарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by NPO PetrovaxPharm LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

1. Taylor BD, Darville T, Haggerty CL. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):117-22. DOI:10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b
2. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS, et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. *Clin Infect Dis.* 2013;56(6):777-86. DOI:10.1093/cid/cis1030
3. Bagnall P, Rizzolo D. Bacterial vaginosis. A practical review. *JAAPA.* 2017;30(12):15-21. DOI:10.1097/01.JAA.0000526770.60197.f
4. Зайцев А.В., Аполихина И.А., Ходырева Л.А., и др. Роль нарушения микробиоты влагалища в патогенезе рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология.* 2021;5:40-7 [Zaitsev AV, Apolikhina IA, Khodyreva LA, et al. Role of abnormal vaginal microbiota in the pathogenesis of recurrent lower urinary tract infection: a modern view of the problem. *Obstetrics and gynecology.* 2021;5:40-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.5.40-46
5. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of Bacterial Vaginosis: Discussion of Current Hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214 Suppl. 1(Suppl. 1):S1-5. DOI:10.1093/infdis/jiw121
6. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии. *Гинекология.* 2020;22(4):17-21 [Kulchavenya EV, Breusoff AA. Recurrent cystitis and bacterial vaginosis: how to avoid polypharmacy. *Gynecology.* 2020;22(4):17-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.4.200275
7. Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., и др. Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении. *Гинекология.* 2021;23(4):286-93 [Uruimagova AT, Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, et al. Bacterial vaginosis: modern concepts, approaches to diagnosis and treatment. *Gynecology.* 2021;23(4):286-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.4.200954
8. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(Suppl. 1A):5S-13S. DOI:10.1016/s0002-9343(02)01054-9
9. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):1-13. DOI:10.1016/j.idc.2013.09.003
10. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol.* 1984;131(5):1013-6. DOI:10.1016/s0022-5347(17)50751-x
11. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001321. DOI:10.1002/14651858.CD001321.pub3
12. Hertting O, Holm Å, Lütthje P, et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One.* 2010;5(12):e15580. DOI:10.1371/journal.pone.0015580
13. Тевлин К.П., Ханалиев Б.В., Тевлин Д.К. Свойства и безопасность комбинированной биологически активной добавки Уронекст в комплексном лечении острого (обострение хронического) цистита у женщин с бактериальным вагинозом. *Consilium Medicum.* 2021;23(7):571-8 [Tevlin KP, Khanaliev BV, Tevlin DK. Properties and safety of combined dietary supplement Uronext in complex treatment of acute (recrudescence of chronic) cystitis in women with bacterial vaginosis. *Consilium Medicum.* 2021;23(7):571-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.7.201061

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь?

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², С.Я. Исмаилзаде¹, Т.В. Безуглова², Е.В. Лагутина¹

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

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

Аннотация

В настоящее время бездетные браки – важная медицинская и социальная проблема, их частота остается высокой и не имеет позитивных тенденций к снижению не только в России, но и во всем мире. В структуре женского бесплодия, возникающего вследствие различных патологических процессов в репродуктивной системе женщины, существенное место занимает бесплодие маточного происхождения, в том числе ассоциированное с внутриматочными синехиями и хроническим эндометритом. Статья отражает современные представления о тактике лечения этой группы пациенток по данным отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: бесплодие маточного происхождения, хронический эндометрит, внутриматочные синехии

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., Безуглова Т.В., Лагутина Е.В. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? Гинекология. 2022;24(2):144–149. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417

BEST PRACTICE

Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship?

Mekan R. Orazov^{✉1}, Liudmila M. Mikhaleva², Sevinc Ya. Ismayilzade¹, Tatiana V. Bezuglova², Elena V. Lagutina¹

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

Both in our country and around the world, childless marriages currently remain an important medical and social problem, the frequency of which remains high and has no tendency to decrease. One of the main roles in the structure of this condition is the uterine factor of infertility. In the structure of the uterine factor, a separate place belongs to intrauterine synechiae associated with chronic endometritis. The high prevalence, unclear mechanisms of pathogenesis and the lack of a unified approach to therapy determines not only the relevance of the chosen topic, but also the need for an integrated approach to the management of patients suffering from uterine infertility. The article presents modern ideas about the tactics of treatment of patients with infertility of uterine genesis associated with chronic endometritis and intrauterine synechiae, according to domestic and foreign literature.

Keywords: infertility, chronic endometritis, uterine factor of infertility, adhesive process of the pelvis, intrauterine synechiae

For citation: Orazov MR, Mikhaleva LM, Ismailzade SYa, Bezuglova TV, Lagutina EV. Title. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? Gynecology. 2022;24(2):144–149. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201417

Бесплодие – патологическое состояние репродуктивной системы, охватывающее широкий спектр нозологий, влияющих на способность человека к размножению. Диагноз «женское бесплодие» устанавливают после 12 мес регулярных незащищенных половых контактов со здоровым партнером, в результате которых клиническая беременность не наступает [1]. Выделяют эндокринные,

анатомические, иммунологические причины бесплодия. Бесплодие маточного происхождения (БМП) – одна из самых часто встречаемых форм, распространенность которой составляет от 25 до 42% [2]. Анализ структур маточного фактора демонстрирует высокую частоту хронического эндометрита – ХЭ (до 68%) и внутриматочных адгезий (от 3 до 13%) [2]. Среди анатомических нарушений БМП

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

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

Безуглова Татьяна Васильевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Института морфологии ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: bezuglovat@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7792-1594

Лагутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lagutina_e.v@mail.ru

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

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

Sevinc Ya. Ismayilzade – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Tatiana V. Bezuglova – Cand. Sci. (Biol.), Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: bezuglovat@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7792-1594

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: lagutina_e.v@mail.ru

имеют место врожденные и приобретенные аномалии (Мюллеровых протоков, перегородки), что позволяет в дальнейшем определить более точную тактику ведения пациенток [1].

Остро стоит вопрос неудач имплантаций на фоне БМП, поскольку многие факторы, влияющие на данный процесс, к настоящему времени изучены недостаточно, но, несомненно, важную роль играет изменение имплантационной состоятельности эндометрия, составляющее в структуре нарушений фертильности, по данным разных авторов, 20–60% [3–8].

Анализ современной литературы демонстрирует, что в основе успешной инициации бластоцисты лежит полноценная рецептивность и имплантационная состоятельность эндометрия. Показана прямая корреляция между «тонким» нерецептивным эндометрием и низкими показателями имплантации [9–11]. Адекватный «диалог» между бластоцистой и децидуальным эндометрием – одна из ключевых составляющих удачной имплантации, однако при наличии нерецептивного эндометрия перенос даже кариотипически нормального эмбриона хорошего качества после проведения предимплантационного генетического скрининга не приводит к наступлению беременности [12–14]. В большинстве случаев нерецептивный эндометрий у женщин репродуктивного возраста, страдающих БМП, служит проявлением гипопластического варианта ХЭ. Основу патогенеза составляют нарушение циклической трансформации и рецептивности, выраженные иммунологические нарушения, дефектные экспрессии пиноподий на фоне расстройств кровоснабжения, трофики, регенерации, фиброзной трансформации эндометрия. Более того, в результате длительной бессимптомной персистенции возбудителя в ткани эндометрия происходит его ремоделирование и формирование неполноценного «окна имплантации», что препятствует инициации бластоцисты в полость матки и приводит к неблагоприятным репродуктивным исходам [15].

Указанное выше находит негативное отражение в реализации внутриматочных синехий (ВМС), в том числе и рецидивирования, при котором имеет место персистирующий воспалительный процесс в базальном эндометриальном компартменте. На это указывает достоверно высокая экспрессия воспалительных маркеров, изученная в ряде иммуногистохимических исследований [15]. Дополнительным фактором риска внутриматочных адгезий являются хирургические вмешательства в полости матки.

ВМС образуются на фоне длительной персистенции воспалительного процесса и дефектных механизмов репарации, что в конечном итоге приводит к деформации полости матки и функциональным нарушениям [16, 17]. В связи с отсутствием явных или слабовыраженных симптомов определить их точную распространенность не представляется возможным, однако у пациенток, страдающих БМП, ВМС регистрируют более чем в 50% случаев на фоне ХЭ [17, 18]. Тактика ведения этих пациенток на сегодняшний день не систематизирована, не обобщена и требует персонализированного подхода.

По данным литературы, при использовании антибактериальной терапии с целью коррекции ХЭ наблюдалось улучшение репродуктивных исходов в программах ВРТ, при этом частота живорождений составляла 61% [19, 20]. В исследовании другой степени доказательности показано, что аналогичная терапия ХЭ антибиотиками широкого спектра повышала частоту имплантаций и снижала распространенность неудачных репродуктивных исходов [20]. Однако необоснованное использование антибиотиков при отсут-

ствии доказанного эффекта может приводить к нарушению биоценоза и иммунологических механизмов надзора, развитию суперинфекции, в связи с чем необходимо учитывать соотношение потенциальной пользы и риска для пациентки. Несмотря на множество исследований эффективности применения антибиотикотерапии с целью лечения ХЭ, до сих пор не установлено единогласного мнения на этот счет.

Вместе с тем высокую эффективность в улучшении репродуктивных исходов продемонстрировало использование физиотерапии в комплексном лечении БМП [21]. Существует множество методов физиотерапии, применяемых для лечения ХЭ и повышения имплантационного потенциала эндометрия [22–26]. Так, например, одним из вариантов является использование УЗ-кавитации полости матки с применением низкочастотного ультразвука. По данным зарубежной литературы, УЗ-кавитация полости матки оказывает бактерицидное, противовоспалительное, анальгезирующее, иммуномодулирующее действие. Однако следует отметить, что данная процедура является инвазивной и увеличивает число внутриматочных манипуляций, что нежелательно для пациенток данной группы [24–26].

Еще одним методом физиотерапии, доказавшим свою эффективность, является электроимпульсная терапия, способствующая усилению локального кровотока, снижению выраженности воспаления и нормализации соотношения про- и антиангиогенных факторов. Авторами было продемонстрировано улучшение репродуктивных исходов на 83% у пациенток с исходно низким имплантационным потенциалом эндометрия [27].

Требует особого анализа и терапия ВМС у женщин, страдающих БМП, где также необходим комплексный подход. Стратегия преодоления ВМС базируется на восстановлении нормальной анатомии полости матки, структурно-функциональных характеристик эндометрия и профилактики рецидивов.

Гистероскопический адгезиолизис в настоящее время считается основным методом лечения ВМС [28]. Метод позволяет эффективно и безопасно рассечь адгезивные повреждения полости матки. Успех операции во многом зависит от тяжести спаечного процесса [29]. Эффективность внутриматочного адгезиолизиса в преодолении БМП, по данным разных авторов, составляет 25–76% [30, 31]. Следует отметить, что некоторым пациенткам из-за рецидива ВМС необходимы повторная гистероскопия и гистероскопический адгезиолизис [32].

В целях профилактики рецидивов ВМС, по данным литературы, возможно использование гормональной терапии, внутриматочных барьеров и ферментных препаратов. Применение циклической гормональной терапии доказало высокую эффективность в снижении рецидивов ВМС и увеличении частоты наступления клинической беременности за счет индукции механизмов ангиогенеза и регенерации эндометрия [33, 34].

В литературе описано использование внутриматочных систем как способа предотвращения образования ВМС у женщин, не планирующих беременность [35]. Механизм действия основан на механическом разобщении передней и задней стенок матки и усилении физиологической регенерации эндометрия. Однако данный метод профилактики рецидивов ВМС имеет множество противоречий, отсутствуют данные об эффективности и безопасности при долгосрочном применении [36].

Для профилактики рецидивов ВМС актуально использование ферментных препаратов с наибольшей гиалуронидазной активностью. Одним из них является бовгиалуронидаза

азоксимер – средство, обладающее противофиброзным, противовоспалительным, антиоксидантным, хелатирующим, противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом.

Благодаря своим ферментным свойствам, бовгиалурионидаза азоксимер (Лонгидаза¹) обладает способностью деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани, ослаблять течение острой фазы воспаления, регулировать синтез медиаторов воспаления (ИЛ – интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α) [37, 38]. Специфическим субстратом гиалурионидазы являются гликозаминогликаны, которые меняют свои свойства в результате деполимеризации: снижается вязкость, уменьшается способность связывать воду, ионы металлов, временно увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани [39, 40]. Центральным медиатором соединительнотканых изменений является трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), который контролирует пролиферацию и дифференцировку клеток, а также способствует синтезу фибробластов. ТФР- β_1 может секретироваться фибробластами и макрофагами и играет регулируемую роль в росте клеток, дифференцировке, миграции и апоптозе. Важную роль в формировании внутриматочных спаек играет сигнальный путь ТФР- β_1 /SMAD3: отмечают значительное повышение интенсивности экспрессии в плазме крови ТФР- β_1 и SMAD3, снижение уровня SMAD7 [40–42]. Повышенный уровень ТФР- β_1 регистрируют в тканях, в которых происходит неконтролируемый фиброзный процесс [41, 43]. Активность ТФР- β_1 оценивают как наиболее сильную, он признан основным стимулирующим фиброз медиатором [41, 44].

Е.И. Кравцова и соавт. продемонстрировали способность Лонгидазы в составе комплексной терапии снижать соотношения ТФР- β_1 /VEGF и ИЛ-6/ИЛ-10 в цервикальной слизи у пациенток с синдромом Ашермана, что клинически выражалось в повышении частоты нормализации менструального цикла, уменьшении болезненности менструации, нормализации структуры М-эха по данным УЗИ, увеличении частоты наступления спонтанной беременности [45]. Е.В. Вартанян и соавт. в своем исследовании доказали эффективность включения препарата в комплексную терапию ХЭ у пациенток с неудачами имплантации в анамнезе, что позволило повысить результативность преодоления неудач вспомогательных репродуктивных технологий [40].

Эндометрий, вне сомнения, играет ключевую роль в имплантации бластоцисты для реализации репродуктивного потенциала женщины. В свою очередь, персистирующее хроническое воспаление приводит к нарушениям имплантационной функции эндометрия на фоне изменения его рецептивности и структурно-функциональных расстройств. В основе реализации внутриматочных адгезий лежит также персистирующее воспаление в базальном эндометриальном компартменте. А две нозологии определяют негативный исход в генезе маточного фактора infertility. Таким образом, проблема преодоления бесплодия в целом и маточного в частности остается далекой от окончательного решения, пациенткам требуется индивидуальный подход. Все вышеизложенное определяет необходимость дальнейшего проведения исследований высокого качества.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of Interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке ООО «НПО ПетроваксФарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by NPO PetrovaxPharm LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

1. Yatsenko SA, Rajkovic A. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod.* 2019;101(3):549-66. DOI:10.1093/biolre/iox084
2. Тюрина Е.П., Сайфетдинова Ю.Ф. Причины женского бесплодия. *Огарев-Online.* 2014;12(26):1-5 [Tiurina EP, Saifetdinova YuF. Prichiny zhenskogo besplodiia. *Ogarev-Online.* 2014;12(26):1-5 (in Russian)].
3. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008;14:415-29. DOI:10.1093/humupd/dmn018
4. Vitagliano A, Noventa M, Saccone G, et al. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2018;109(1):84-96. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.09.021
5. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. Does endometrial scratching really improve intrauterine insemination outcome? Injury timing can make a huge difference. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(1):33-4. DOI:10.1016/j.jogoh.2017.11.001
6. Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Силантьева Е.С., и др. Эффективность альтернативных методов лечения бесплодия маточного генеза. *Гинекология.* 2021;23(1):92-6 [Orazov MR, Krasnopol'skaia KV, Silant'eva ES, et al. The efficacy of alternative treatment tactics for uterine infertility. *Gynecology.* 2021;23(1):92-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200672
7. Сухих Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Sukhikh TA. Besplodnyi brak. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniu: rukovodstvo. Pod red. GT Sukhikh, TA Nazarenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
8. Di Pietro C, 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. DOI:10.1111/aji.12076
9. Alam V, Bernardini L, Gonzales J, et al. A prospective study of echographic endometrial characteristics and pregnancy rates during

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Лонгидаза®. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru> Ссылка активна на 02.03.2022.

- hormonal replacement cycles. *J Assist Reprod Genet.* 1993;10:215-9. DOI:10.1007/BF01239224
10. Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, et al. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod.* 1994;9:363-5. DOI:10.1093/oxfordjournals.humrep.a138509
 11. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. *Fertil Steril.* 2007;87:53-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.05.064
 12. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci.* 2015;8(3):121-9. DOI:10.4103/0974-1208.165153
 13. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология.* 2007;5:24-7 [Sidel'nikova VM. Nevynashivanie beremennosti: sovremennyy vzgliad na problemu. *Obstetrics and Gynecology.* 2007;5:24-7 (in Russian)].
 14. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации. *Гинекология.* 2021;23(1):102-6 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures. *Gynecology.* 2021;23(1):102-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200671
 15. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., и др. Исследование пролиферативного потенциала гипопластического эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе методом флуоресцентной иммуноцитохимии. *Медицинский альманах.* 2017;6(51):84-7 [Zinov'eva OS, Motovilova TM, Kachalina TS, et al. Issledovanie proliferativnogo potentsiala gipoplasticheskogo endometriia u patsientok s reproductivnymi narusheniyami v anamneze metodom fluoretsentnoi immunotsitokhimii. *Meditsinskii al'manakh.* 2017;6(51):84-7 (in Russian)].
 16. Cozzolino M, Vitagliano A, Di Giovanni MV, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(5):524-42. DOI:10.1016/j.rbmo.2018.01.015
 17. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(1):63-76. DOI:10.1016/j.rbmo.2010.11.018
 18. Корсак В.С., Забелкина О.И., Исакова Э.В., Попов Э.Н. Диагностика патологии полости матки у больных, страдающих трубно-перитонеальной формой бесплодия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2005;3:50-3 [Korsak VS, Zabelkina OI, Isakova EV, Popov EN. Diagnostics of endometrial pathology in patients with tubal infertility. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2005;3:50-3 (in Russian)].
 19. Di Spezio Sardo A, Palma F, Calagna G, et al. Chronic Endometritis. In: *Genital Infections and Infertility.* London: IntechOpen, 2016. DOI:10.5772/63023. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/50294> Accessed: 02.03.2022.
 20. Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. DOI:10.22074/ijfs.2020.5779
 21. Rice AD, Patterson K, Wakefield LB, et al. Ten-year Retrospective Study on the Efficacy of a Manual Physical Therapy to Treat Female Infertility. *Altern Ther Health Med.* 2015;21(3):36-44.
 22. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Локшин В.Н. Бесплодный брак. Версии и контрверсии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Orazov MR, Radzinsky VE, Lokshin VN. Besplodnyi brak. Versii i kontraversii. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
 23. Волкова Е.Ю., Корнеева И.Е., Силантьева Е.С., Пономаренко Г.Н. Влияние физиотерапии на имплантационный потенциал «тонкого» эндометрия. *Физиотерапевт.* 2012;2:14-9 [Volkova EYu, Korneeva IE, Silant'eva ES, Ponomarenko GN. Vliianie fizioterapii na implantatsionny potentsial «tonkogo» endometriia. *Fizioterapevt.* 2012;2:14-9 (in Russian)].
 24. Shuai Z, Li X, Tang X, et al. Transcutaneous electrical acupuncture point stimulation improves pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure undergoing in vitro fertilisation and embryo transfer: a prospective, randomised trial. *Acupunct Med.* 2019;37(1):33-9. DOI:10.1136/acupmed-2017-011483
 25. Sun B, Liu Z. Successful pregnancy in a woman with bilateral fallopian tube obstruction and diminished ovarian reserve treated with electroacupuncture: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(38):e17160. DOI:10.1097/MD.00000000000017160
 26. Okhowat J, Murtinger M, Schuff M, et al. Massage therapy improves in vitro fertilization outcome in patients undergoing blastocyst transfer in a cryo-cycle. *Altern Ther Health Med.* 2015;21(2):16-22.
 27. Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. Режим доступа: <http://www.dslib.net/ginekologia/optimizacija-taktiki-lechenija-hronicheskogo-jendometrita-u-pacientok-s-narusheniem.html> Ссылка активна на 02.03.2022 [Shishkanova OL. Optimizatsiia taktiki lecheniia khronicheskogo endometrita u patsientok s narusheniem reproductivnoi funktsii s ispol'zovaniem impul'snoi elektrotterapii. Avtooref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow. 2008. Available at: <http://www.dslib.net/ginekologia/optimizacija-taktiki-lechenija-hronicheskogo-jendometrita-u-pacientok-s-narusheniem.html> Accessed: 02.03.2022 (in Russian)].
 28. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндоскопия в гинекологии. М.: Медицина, 2000 [Adamian LV, Kulakov VI. Endoskopiia v ginekologii. Moscow: Meditsina, 2000 (in Russian)].
 29. 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. DOI:10.1093/humrep/15.8.1773
 30. 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. DOI:10.1007/s12522-013-0149-x
 31. Al-Inany H. Intrauterine adhesions. An update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(11):986-93.
 32. Robinson JK, Colimon LMS, Isaacson KB. Postoperative adhesiolysis therapy for intrauterine adhesions (Asherman's syndrome). *Fertil Steril.* 2008;90(2):409-14. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.06.034
 33. 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. DOI:10.1016/j.jmig.2013.07.018
 34. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Women's Health.* 2019;11:191-8. DOI:10.2147/IJWH.S165474
 35. Polishuk WZ, Kohane S. Intrauterine adhesions: diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Digest.* 1966;8:41.
 36. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss. *Surg Endosc.* 2004;18:1782-4. DOI:10.1007/s00464-003-8258-y
 37. 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. DOI:10.2147/DDDT.S103824
 38. Сулима А.Н., Давыдова А.А., Рыбалка А.Н., и др. Особенности профилактики и лечения спаечного процесса у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология.* 2018;20(1):62-7 [Sulima AN, Davydova AA, Rybalka AN, et al. The features of adhesions' prevention and treatment in patients with chronic inflammatory pelvic diseases. *Gynecology.* 2018;20(1):62-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_20.1.62-67
 39. Rizzo A, Spedicato M, Mutinati M, et al. Peritoneal adhesions in human and veterinary medicine: from pathogenesis to therapy. A review. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2010;32(3):481-94. DOI:10.3109/08923970903524367
 40. Варганян Е.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглымова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации ре-

- продуктивной функции. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018;12(1):5-15 [Vartanyan EV, Devyatova EA, Tsaturova KA, Aglyamova DR. Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(1):5-15 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015
41. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонализация менеджмента пациенток. *Гинекология*. 2021;23(6):480-4 [Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, et al. Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management. *Gynecology*. 2021;23(6):480-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.6.201292
42. Li J, Cen B, Chen S, He Y. MicroRNA-29b inhibits TGF- β 1-induced fibrosis via regulation of the TGF- β 1/Smad pathway in primary human endometrial stromal cells. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):4229-37. DOI:10.3892/mmr.2016.5062
43. Van Beek JP, Kennedy L, Rockel JS, et al. The induction of CCN2 by TGF β 1 involves Ets-1. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R36. DOI:10.1186/ar1890
44. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF β activation. *J Cell Sci*. 2003;116(2):217-24. DOI:10.1242/jcs.00229
45. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени. *Медицинский совет*. 2020;3:170-175 [Kravtsova EI, Kutsenko II, Kholina LA, Anikina GA. Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia. *Meditsinskiy sovet (Medical Council)*. 2020;3:170-5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-3-170-175

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Тактика персонифицированного ведения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки различной степени тяжести

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, А.Ф. Исмаилова², Е.А. Юрасова¹, О.С. Тульвинская³

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск, Россия;

³КГБУЗ «Родильный дом №4» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность препарата дииндолилметан для элиминации вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска у женщин при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN) различной степени тяжести.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 150 женщин в возрасте от 20 до 49 лет с CIN. Диагноз верифицировали на основании данных клинического, цитологического, кольпоскопического, гистологического исследований. Типирование ВПЧ проводили с помощью полимеразной цепной реакции (тест «Квант 21»).

Результаты. Полученные результаты подчеркивают целесообразность использования при CIN различной степени тяжести комплексной терапии, включающей этиотропную коррекцию хронического цервицита, с параллельным применением дииндолилметана в течение 6 мес, а также деструкцию шейки матки у пациенток с CIN II–III. Использование препарата дииндолилметан позволяет со статистической степенью достоверности элиминировать ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с CIN I–II.

Заключение. Несмотря на то что мы не получили результатов, свидетельствующих об ускорении элиминации ВПЧ у пациенток с CIN III ($p>0,05$), тем не менее дииндолилметан у пациенток с CIN III снижает количество случаев ($p<0,001$), которые требуют расширения оперативного вмешательства (ампутация шейки матки, экстирпация матки), что имеет значение для пациенток репродуктивного возраста.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, дииндолилметан

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф., Юрасова Е.А., Тульвинская О.С. Тактика персонифицированного ведения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки различной степени тяжести. Гинекология. 2022;24(2):150–156. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201468

BEST PRACTICE

Personalized tactics in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying severity

Tatyana Yu. Pestrikova^{✉1}, Ainur F. Ismaylova², Elena A. Yurasova¹, Oksana S. Tulvinskaya³

¹The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Regional Clinical Oncology Center, Khabarovsk, Russia;

³Maternity Hospital №4, Khabarovsk, Russia

Abstract

Purpose. To study the effectiveness of the drug diindolylmethane for the elimination of human papillomavirus (HPV) of high oncogenic risk in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of varying severity.

Materials and methods. Conducted a comprehensive examination of 150 women, aged 20 to 49 years, with the presence of CIN. Verification of the diagnosis was carried out on the basis of data from clinical, cytological, colposcopic, and histological studies. HPV typing was carried out using the PCR (Kvant 21 test).

Results. The obtained results emphasize the feasibility of using complex therapy for CIN of varying severity, including etiotropic correction of chronic cervicitis, with the parallel use of the drug diindolylmethane for 6 months, as well as destruction of the cervix in patients with CIN II–III. The use of the drug diindolylmethane allows, with a statistical degree of certainty, to eliminate HPV of high oncogenic risk in patients with CIN of I–II.

Conclusion. Despite the fact that we did not receive results indicating that it accelerates the elimination of HPV in patients with CIN III ($p>0,05$), nevertheless, the use of diindolylmethane in patients with CIN III reduces the number of cases ($p<0,001$) requiring expansion of surgical intervention (amputation of the cervix, extirpation of the uterus), which is important for patients of reproductive age.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, diindolylmethane

For citation: Pestrikova TYu, Ismaylova AF, Yurasova EA, Tulvinskaya OS. Personalized tactics in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying severity. Gynecology. 2022;24(2):150–156. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201468

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Исмаилова Айнура Фаиг кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ, врач КГБУЗ ККЦО. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

[✉]Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., The Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Ainur F. Ismaylova – Graduate Student, The Far Eastern State Medical University, Regional Clinical Oncology Center. E-mail: dr.aynur@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0253-604X

Сегодня рак шейки матки (РШМ) – это самая распространенная болезнь, связанная с вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. В мире каждые 2 мин от РШМ умирает одна женщина [2].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) является предраковым поражением, имеющим 3 степени выраженности (отражающие стадии развития изменений): дисплазия слабой степени (CIN I), дисплазия умеренной степени (CIN II) и дисплазия тяжелой степени (CIN III). При отсутствии лечения CIN II или CIN III (в совокупности называемые Н-SIL) в 75% случаев прогрессируют в РШМ [3]. Длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска инициирует развитие CIN, повышая риск возникновения РШМ [4]. Все случаи выявленного инвазивного РШМ – это результат упущенных возможностей диагностики и лечения CIN [5]. РШМ является одной из нозологических форм, удовлетворяющих всем требованиям популяционного скрининга [6, 7].

Цель исследования – изучить эффективность препарата Цервикон®-ДИМ для элиминации ВПЧ высокого онкогенного риска у женщин при CIN различной степени тяжести.

Материалы и методы

Мы провели комплексное обследование и лечение 150 пациенток в возрасте от 20 до 49 лет, которых разделили на 3 группы в зависимости от верификации диагноза. В 1-ю группу были включены 50 пациенток с верифицированным диагнозом N87.0 – «слабовыраженная дисплазия шейки матки» (CIN I, L-SIL). Во 2-ю группу вошли 50 пациенток с верифицированным диагнозом N87.1 – «умеренная цервикальная дисплазия» (CIN II, H-SIL). В 3-ю группу вошли 50 пациенток с верифицированным диагнозом N87.2 – «выраженная цервикальная дисплазия» (CIN III, H-SIL). Работу выполняли на базе женских консультаций КГБУЗ «Родильный дом №1», КГБУЗ «Родильный дом №4», поликлинического отделения Краевого клинического центра онкологии (г. Хабаровск).

Обследование пациенток всех групп, верификацию диагноза и лечение осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. [8]. Тактика ведения включала клинический осмотр с анализом жалоб пациенток, оценку результатов микроскопии (влагилищный мазок), бактериологическое исследование (посев из цервикального канала), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для определения сопутствующей условно-патогенной микрофлоры, а также инфекций, передающихся половым путем (ИППП).

Оценку результатов цитологического исследования проводили согласно классификационной системе Папаниколау в соотношении с классификацией Bethesda. Изменения на шейке матки, связанные с CIN I–III, соответствовали плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям L-SIL и H-SIL.

Типирование ВПЧ осуществляли с помощью ПЦР – тест «Квант 21». Метод ПЦР в режиме реального времени позволяет быстро определить тип ВПЧ с количественной оценкой вирусной нагрузки и дифференцировать 21 генотип ВПЧ в исследуемом материале (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), включая высоко- и низкоонко-

генные типы. Вирусную нагрузку ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59-го типов определяли методом гибридного захвата (Дайджен-тест). Полученные результаты оценивали по следующим параметрам, где Lg – десятичные логарифмы:

- Lg<3 (менее 3 Lg геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток) – вирус присутствует, но его количество клинически незначительно;
- Lg от 3 до 5 (3–5 Lg геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток) – клинически значимый уровень вирусной нагрузки; возможно развитие онкопатологии;
- Lg>5 (более 5 Lg геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток) – критически высокий уровень патогена в организме; риск малигнизации новообразования или дисплазии крайне высокий.

Интерпретацию кольпоскопической картины осуществляли согласно Международной классификации кольпоскопических терминов Рио-де-Жанейро (2011 г.). Пациенткам групп обследования выполняли прицельную биопсию шейки матки (punch-биопсию) с последующим гистологическим исследованием биопсийного материала.

После верификации диагноза всем пациенткам проводили антимикробную терапию с учетом этиологии микробных возбудителей и их чувствительности к препаратам с последующим контролем эффективности проводимой терапии (после окончания лечения через 2–4 нед). В дальнейшем в зависимости от тактики лечения пациенток каждой группы разделили на подгруппы по 25 человек: группу сравнения и основную. Это было связано с тем, что пациенткам группы сравнения лечебные мероприятия осуществляли без назначения препаратов иммуномодулирующей терапии, тогда как пациентки основной группы получали диндолиметан (Цервикон®-ДИМ). Препарат применяли интравагинально по 100 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения составила 6 мес. Продолжительность лечения определяли динамико-клинико-лабораторных показателей.

Рассчитывали относительные показатели (Р) и их ошибки (m). Различия количественных показателей в сравниваемых группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для расчета использовали пакет прикладных программ MS Office 2017 и Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты клинико-лабораторного обследования пациенток (табл. 1) показали, что каждая из представленных групп была репрезентативной по отношению к другим группам ($p > 0,05$).

В качестве первоначального диагноза у всех пациенток групп обследования верифицировали цервицит. Этиологическими факторами были абсолютные патогены (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*) у 46,00% пациенток 1-й группы, у 64,00% пациенток 2-й группы и у 58,00% женщин 3-й группы. *Ureaplasma* spp. в титрах, превышавших референсные значения, была выявлена у 32,00% пациенток 1-й группы, у 30,0% женщин во 2-й группе и у 34,0% – в 3-й группе. Условно-патогенные микроорганизмы (*Escherichia coli* и *Streptococcus aureus*) в повышенном титре

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Тулвинская Оксана Сергеевна – врач акушер-гинеколог женской консультации №4 КГБУЗ «Родильный дом №4». E-mail: tulvinskaya_oksana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0049-3226

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), The Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549

Oksana S. Tulvinskaya – Gynecologist, Maternity Hospital №4. E-mail: tulvinskaya_oksana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0049-3226

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток групп наблюдения (n=150)						
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients in groups observation (n=150)						
Параметры обследования	Пациентки 1-й группы с CIN I (n=50), P±m%		Пациентки 2-й группы с CIN II (n=50), P±m%		Пациентки 3-й группы с CIN III (n=50), P±m%	
	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.
<i>Жалобы</i>						
Зуд, жжение, раздражение	12 (48,00±9,99)	10 (40,00±9,80)	12 (48,00±9,99)	13 (52,00±9,99)	15 (60,00±9,80)	14 (56,00±9,93)
Дискомфорт во влагалище, диспареуния	19 (76,00±8,54)	12 (48,00±9,99)	13 (52,00±9,99)	13 (52,00±9,99)	18 (72,00±8,99)	19 (76,00±8,54)
Дизурические расстройства	2 (8,00±5,43)	3 (12,00±6,50)	4 (16,00±7,33)	2 (8,00±5,43)	3 (12,00±6,50)	4 (16,00±7,33)
<i>Результаты гинекологического осмотра</i>						
<i>характер цервикальных выделений</i>						
Обильные	6 (24,00±8,54)	4 (16,00±7,33)	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)
Умеренные	16 (64,00±9,60)	17 (68,00±9,33)	15 (60,00±9,80)	19 (76,00±8,54)	13 (52,00±9,99)	15 (60,00±9,80)
Скудные	3 (12,00±6,50)	4 (16,00±7,33)	3 (12,00±6,50)	0 (0,0+13,79)	4 (16,00±7,33)	3 (12,00±6,50)
Слизистые	3 (12,00±6,50)	2 (8,00±5,43)	5 (20,00±8,00)	6 (24,00±8,54)	6 (24,00±8,54)	5 (20,00±8,00)
Белые	15 (60,00±9,80)	16 (64,00±9,60)	14 (56,00±9,93)	14 (56,00±9,93)	15 (60,00±9,80)	14 (56,00±9,93)
Гнойные	7 (28,00±8,98)	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	5 (20,00±8,00)	4 (16,00±7,33)	6 (24,00±8,54)
<i>состояние слизистой шейки матки</i>						
Без патологии	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)
Отек	15 (60,00±9,80)	16 (64,00±9,60)	15 (60,00±9,80)	16 (64,00±9,60)	12 (48,00±9,99)	16 (64,00±9,60)
Гиперемия	15 (60,00±9,80)	25 (100,0-13,79)	16 (64,00±9,60)	16 (64,00±9,60)	16 (64,00±9,60)	16 (64,00±9,60)
Кровоточивость	7 (28,00±8,98)	9 (36,00±9,6)	7 (28,00±8,98)	9 (36,00±9,6)	5 (20,00±8,00)	7 (28,00±8,98)
<i>Результаты лабораторного обследования</i>						
<i>среда влагалища</i>						
pH<4,5	0 (0,0+13,79)	5 (20,00±8,00)	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)
pH=4,5	23 (92,00±5,43)	3 (12,00±6,50)	4 (16,00±7,33)	5 (20,00±8,00)	2 (8,00±5,43)	0 (0,0+13,79)
pH>4,5	2 (8,00±5,43)	17 (68,00±9,33)	14 (56,00±9,93)	14 (56,00±9,93)	23 (92,00±5,43)	25 (100,0-13,79)
<i>количество лейкоцитов в поле зрения (цервикальный канал)</i>						
Менее 20	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	2 (8,00±5,43)	1 (4,00±3,92)	3 (12,00±6,50)	2 (8,00±5,43)
20–50	23 (92,00±5,43)	6 (24,00±8,54)	3 (12,00±6,50)	5 (20,00±8,00)	6 (24,00±8,54)	23 (92,00±5,43)
50–100	2 (8,00±5,43)	19 (76,00±8,54)	20 (80,00±8,00)	19 (76,00±8,54)	16 (64,00±9,60)	0 (0,0+13,79)
<i>Факультативно-анаэробные микроорганизмы (семейство Enterobacteriaceae, Str. spp., Staphylococcus spp.)</i>						
Титр ≥3–4 lg, КОЕ/мл	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	7 (28,00±8,98)	5 (20,00±8,00)	7 (28,00±8,98)	7 (28,00±8,98)
<i>Облигатно-анаэробные микроорганизмы (Gardnerella vaginalis+Prevotella bivia+Porphyromonas spp.; Peptostreptococcus spp.)</i>						
Титр ≥3–4 lg, КОЕ/мл	5 (20,00±8,00)	5 (20,00±8,00)	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)	6 (24,00±8,54)	7 (28,00±8,98)
<i>Возбудители ИППП</i>						
<i>Ureaplasma</i> spp. ≥4–5 lg, КОЕ/мл	9 (36,00±9,6)	7 (28,00±8,98)	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)	10 (40,00±9,80)	7 (28,00±8,98)
<i>C. trachomatis</i>	5 (20,00±8,00)	4 (16,00±7,33)	5 (20,00±8,00)	9 (36,00±9,6)	7 (28,00±8,98)	8 (32,00±9,33)
<i>M. genitalium</i>	5 (20,00±8,00)	5 (20,00±8,00)	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)	3 (12,00±6,50)	7 (28,00±8,98)
<i>C. trachomatis</i> + <i>M. genitalium</i>	3 (12,00±6,50)	1 (4,00±3,92)	1 (4,00±3,92)	2 (8,00±5,43)	2 (8,00±5,43)	2 (8,00±5,43)
<i>Условно-патогенные микроорганизмы (E. coli)</i>						
Титр ≥3–4 lg, КОЕ/мл	8 (32,00±9,33)	7 (28,00±8,98)	7 (28,00±8,98)	9 (36,00±9,6)	7 (28,00±8,98)	9 (36,00±9,6)

были определены соответственно у 30,0% и 34,0% женщин 1-й группы; у 32,0% и 30,0% пациенток во 2-й группе и у 34,0% и 32,0% – в 3-й. Микробные ассоциации в цервикальном канале были выявлены в 100,0% случаев у пациенток групп наблюдения (табл. 1). Статистически значимой разницы по характеристике микробного фона между группами выявлено не было ($p>0,05$).

После проведения antimicrobial терапии и получения результатов, которые свидетельствовали об отсутствии воспалительного процесса, пациенткам было продолжено обследование, включавшее типирование ВПЧ, определение вирусной нагрузки; цитологическое, расширенное кольпоскопическое исследования (ацетопроба с 3–5% раствором уксусной кислоты и проба Шиллера с раствором Люголя).

По результатам, представленным в табл. 2, выявлено, что лидировал ВПЧ 16-го типа ($p<0,05$; $p<0,001$). Далее по частоте распространения были ассоциации нескольких типов ВПЧ, затем – ВПЧ 33-го типа ($p>0,05$). Показатель вирусной нагрузки (табл. 2) свидетельствовал о том, что у пациенток 1-й группы вирус присутствовал, но его количество было клинически незначительно ($p<0,001$). Во 2-й группе уровень вирусной нагрузки был в значимом количестве ($p<0,001$). В 3-й группе отмечен критически высокий уровень ВПЧ-нагрузки в организме ($p<0,05$; $p<0,001$).

Результаты цитологического и кольпоскопического исследований показали, что у всех пациенток 1-й группы изменения на шейке матки, связанные с CIN I, соответствовали плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям

Таблица 2. Выявляемость различных типов ВПЧ и ВПЧ-нагрузка у пациенток групп наблюдения**Table 2. Detection of different types of HPV and HPV viral load in patients in groups observation**

Тип ВПЧ	Пациентки 1-й группы с CIN I (n=50), P±m%		Пациентки 2-й группы с CIN II (n=50), P±m%		Пациентки 3-й группы с CIN III (n=50), P±m%	
	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.
Тип 16	14 (56,00±9,93)	13 (52,00±9,9)	15 (60,00±9,80)	12 (48,00±9,99)	12 (48,00±9,99)	13 (52,00±9,9)
Ассоциации нескольких типов ВПЧ (16, 31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73)	5 (20,00±8,00)***	6 (24,00±8,54)*	7 (28,00±8,98)*	5 (20,00±8,00)*	5 (20,00±8,00)*	6 (24,00±8,54)*
Тип 33	4 (16,00±7,33)***	2 (8,00±5,43)***	1 (4,00±3,92)***	3 (12,00±6,50)***	5 (20,00±8,00)***	2 (8,00±5,43)***
Тип 18	1 (4,00±3,92)***	2 (8,00±5,43)***	1 (4,00±3,92)***	3 (12,00±6,50)***	1 (4,00±3,92)***	2 (8,00±5,43)***
Тип 44	1 (4,00±3,92)***	2 (8,00±5,43)***	1 (4,00±3,92)***	2 (8,00±5,43)***	2 (8,00±5,43)***	2 (8,00±5,43)***
<i>ВПЧ-нагрузка</i>						
<3 Ig/10×5 клеток	21 (84,0±7,33)***	18 (72,00±8,99)***	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)
3–5 Ig/10×5 клеток	4 (16,00±7,33)	7 (28,00±8,98)	23 (92,00±5,43)***	20 (80,00±8,00)***	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)
>5 Ig/10×5 клеток	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	2 (8,00±5,43)	5 (20,00±8,00)	25 (100,0-13,79)***	25 (100,0-13,79)***

Примечание. Отличия показателей от ВПЧ 16-го типа, p: *0,05; ***0,001.

L-SIL; кольпоскопический диагноз характеризовался наличием аномальной кольпоскопической картины 1-й степени (тонкий ацетобелый эпителий с неровными краями, нежная мозаика, нежная пунктация, не резко контрастная йоднегативная зона).

Данные цитологического исследования всех пациенток 2-й группы (CIN II) и всех пациенток 3-й группы (CIN III) свидетельствовали о наличии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений H-SIL, результаты кольпоскопического заключения отражали аномальные кольпоскопические признаки 2-й степени (плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами, грубая мозаика, грубая пунктация, резко контрастная йоднегативная зона, совпадавшая с гра-

ницами ацетобелого эпителия, признак гребня, открытые железы с ороговением, атипичные сосуды).

Морфологическое исследование биопсий шейки матки пациенток 2 и 3-й групп подтвердило наличие плоскоклеточного интраэпителиального поражения H-SIL. В качестве фоновой патологии у них отмечен хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ.

В дальнейшем тактика ведения пациенток 2-й группы заключалась в выполнении петлевой эксцизии шейки матки с последующим наблюдением и контрольными анализами через 6 мес: цитологическим исследованием, ВПЧ-тестированием и при необходимости расширенной кольпоскопией.

Таблица 3. Сравнительный результат ВПЧ-нагрузки у пациенток 1 и 2-й групп через 6 мес и 3-й группы через 3 мес на фоне использования препарата дииндолилметан (Цервикон®-ДИМ)

Table 3. Comparative result of human papillomavirus viral load in patients in the first and the second groups after 6 months and in the third group after 3 months against the background of diindolylmethane (Cervicon®-DIM) application

Тип ВПЧ	Пациентки 1-й группы с CIN I (n=50), P±m%		Пациентки 2-й группы с CIN II (n=50), P±m%		Пациентки 3-й группы с CIN III (n= 50), P±m%	
	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.	Группа сравнения (n=25), абс./отн.	Основная группа (n=25), абс./отн.
<3 lg/10×5 клеток	15 (60,00±9,80)***	2 (8,00±5,43)***	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	5 (20,00±8,00)
3–5 lg/10×5 клеток	4 (16,00±7,33)	2 (8,00±5,43)	20 (80,00±8,00)***	2 (8,00±5,43)***	11 (44,0±9,93)	15 (60,00±9,80)
>5 lg/10×5 клеток	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	0 (0,0+13,79)	14 (56,00±9,93)	5 (20,00±8,00)***

Примечание: Различия показателей, p: ***0,001.

Пациенткам 3-й группы выполнили петлевую конизацию шейки матки с последующим выскабливанием оставшейся части цервикального канала и гистологическим исследованием (глубина удаления пораженного участка не менее 6 мм, оценка краев резекции и оставшейся части цервикального канала), а также с дальнейшими цитологическим, кольпоскопическим исследованиями и контрольным ВПЧ-тестированием через 3 мес. Оценку эффективности препарата Цервикон®-ДИМ осуществляли через 6 мес его использования у пациенток с CIN I–II и через 3 мес – у пациенток с CIN III.

Как следует из данных, представленных в табл. 3, элиминация ВПЧ у пациенток с CIN I в основной группе была статистически значимой ($p < 0,001$) по сравнению с результатами в группе сравнения. С высокой степенью статистической значимости ($p < 0,001$) элиминация ВПЧ произошла у пациенток с CIN II в основной группе по сравнению с данными, полученными в группе сравнения. Определение вирусной нагрузки через 3 мес у пациенток с CIN III в обеих группах показало, что полной элиминации ВПЧ не произошло ни в одной из групп. Тем не менее у пациенток основной группы (CIN III) в отличие от аналогичных данных в группе сравнения (CIN III) отмечено статистически значимое снижение вирусной нагрузки по сравнению с ранее выявленным показателем $>5 \text{ lg}/10 \times 5$ клеток ($p < 0,001$). Поскольку у 5 (20,00%) пациенток основной группы и у 14 (56,00%) пациенток группы сравнения показатель вирусной нагрузки оставался высоким на фоне аномальной кольпоскопической картины 2-й степени, им было предложено оперативное лечение (ампутация шейки матки, экстирпация матки). Результаты морфологического исследования удаленных препаратов свидетельствовали о наличии в них *cancer in situ colli uteri*, а в цервикальном канале были определены единичные очаги плоскоклеточного неороговевающего рака, выраженная лейкоцитарная инфильтрация.

Остальные 20 (80,0%) пациенток основной группы (CIN III) продолжили прием препарата Цервикон®-ДИМ еще в течение 3 мес. Повторное определение вирусной нагрузки (в общей сложности через 6 мес) показало полную элиминацию ВПЧ у 10 (40,0%) пациенток и отсутствие аномальной кольпоскопической картины. Еще у 10 (40,0%) пациенток этой группы снизилась вирусная нагрузка ($<3 \text{ lg}/10 \times 5$ клеток), в связи с чем им продолжили динамическое наблюдение. У 7 (28,0%) пациенток группы сравнения с CIN III вирусная нагрузка (3–5 $\text{lg}/10 \times 5$ клеток) сохранялась в сочетании с аномальной кольпоскопической картиной (продолжено динамическое наблюдение). У 4 (16,0%) пациенток этой группы произошла полная элиминация ВПЧ.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что обязательным компонентом лечения пациенток с CIN I является этиотропная коррекция обострений хронического цервицита. Использование ими пре-

парата Цервикон®-ДИМ в течение 6 мес приводит к статистически значимой элиминации ВПЧ ($p < 0,001$).

Лечение пациенток с CIN II включало сочетание коррекции хронического цервицита с удалением измененного эпителия (петлевая эксцизия шейки матки) и назначением препарата Цервикон®-ДИМ и в течение 6 мес привело также к статистически значимой элиминации ВПЧ ($p < 0,001$).

Тактика лечения пациенток с CIN III включала этиотропную коррекцию хронического цервицита, петлевую конизацию шейки матки с параллельным использованием препарата Цервикон®-ДИМ в течение 3–6 мес под динамическим контролем цитологического, кольпоскопического методов исследования и с определением вирусной нагрузки. Мы не получили статистически значимых данных, которые бы свидетельствовали о том, что дииндолилметан ускоряет элиминацию ВПЧ у пациенток с CIN III ($p > 0,05$). Тем не менее применение препарата Цервикон®-ДИМ при CIN III снижает количество случаев ($p < 0,001$), требующих расширения оперативного вмешательства (ампутация шейки матки, экстирпация матки), что имеет значение для пациенток репродуктивного возраста.

Обсуждение

Согласно мировой статистике, дисплазия шейки матки наиболее часто встречается в возрасте от 25 до 35 лет. Частота регресса CIN I, по данным авторов, достигает 60% случаев и только в 10% случаев происходит прогрессирование в более тяжелую степень или РШМ, CIN II регрессирует до состояния нормального эпителия в 1/3 случаев. Тяжелая дисплазия шейки матки в большинстве случаев прогрессирует до рака [9].

Прогрессия Н-SIL в РШМ описана в 1,44% наблюдений, в L-SIL – в 0,15%. Вероятность регресса к нормальному эпителию распределилась следующим образом: Н-SIL – в 35% случаев, L-SIL – в 47% [10].

По данным ряда исследователей, деструктивные методы лечения CIN являются наиболее распространенными в клинической практике, однако при устранении лишь морфологических элементов ткани процессы репарации замедляются, а вероятность рецидивов сохраняется. Иммуномодулирующая терапия часто используется как сопутствующая терапия неопластических процессов шейки матки, однако в большинстве случаев не приводит к регрессу заболевания [8].

Поскольку персистенция ВПЧ ассоциируется с риском развития РШМ, особенно в условиях иммунодефицита, при выборе тактики лечения необходимо не только учитывать метод деструктивного воздействия на уже измененные ткани шейки матки, но и корректировать иммунный статус с целью повышения вероятности элиминации вируса для устранения его дальнейшего патогенного воздействия [9–12].

Вещество индол-3-карбинол (ИЗК) и его физиологический метаболит 3,3-дииндолилметан обладают мультитаргетной активностью в отношении молекулярных механизмов патогенеза CIN. В экспериментальных исследованиях ИЗК и дииндолилметан подавляли жизнедеятельность ВПЧ-трансформированных клеток благодаря антипролиферативным, проапоптотическим и иммуномодулирующим свойствам (стимуляция интерферон γ -зависимых сигнальных каскадов) [13]. Известно, что активные субстанции ИЗК и дииндолилметан также нормализуют метаболизм эстрадиола, ингибируя синтез канцерогенного метаболита эстрогена (16 α -Гидроксиэстрон), обладающего выраженными канцерогенными свойствами [14].

Препарат Цервикон®-ДИМ в качестве действующего вещества содержит дииндолилметан, который является средством, стимулирующим апоптоз инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток, а также стимулирует экспрессию рецепторов к интерферону γ . В основе терапевтического эффекта дииндолилметана лежит его способность ускорять элиминацию инфицированных ВПЧ и трансформированных клеток и усиливать неспецифический иммунный ответ на инфекцию. Кроме того, дииндолилметан нормализует метаболизм эстрадиола в ВПЧ-инфицированных клетках, препятствуя образованию 16 α -Гидроксиэстрона, который стимулирует экспрессию онкогенов ВПЧ. Подавляя экспрессию онкогена E7 ВПЧ, дииндолилметан блокирует гормонозависимую патологическую пролиферацию ВПЧ-инфицированных клеток [13]. Положительный эффект использования препарата Цервикон®-ДИМ* при лечении дисплазий I и 2-й степени тяжести представлен в ряде исследований, проведенных в РФ [13–15].

Заключение

Выполненное нами исследование подчеркивает целесообразность использования при CIN шейки матки различной степени тяжести комплексной терапии, включающей этиотропную коррекцию хронического цервицита с параллельным применением препарата Цервикон®-ДИМ в течение 6 мес, а также деструкцию шейки матки у пациенток с CIN II–III. Цервикон®-ДИМ позволяет со статистической степенью достоверности элиминировать ВПЧ высокого онкогенного риска у пациенток с CIN I–II. Несмотря на то что мы не получили результатов, свидетельствующих, что дииндолилметан ускоряет элиминацию ВПЧ у пациенток с CIN III ($p > 0,05$), Цервикон®-ДИМ при CIN III снижает количество случаев ($p < 0,001$), которые требуют расширения оперативного вмешательства (ампутация шейки матки, экстирпация матки), что имеет значение для пациенток репродуктивного возраста.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста;

А.Ф. Исмаилова – сбор и обработка материала; Е.А. Юрасова – сбор и обработка материала; О.С. Тульвинская – сбор и обработка материала.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. TYu Pestrikova – concept and design of the study, writing the text; AF Ismailova – material collection, material processing; EA Yurasova – material collection, material processing; OS Tulvinskaya – material collection, material processing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Информационный бюллетень ВОЗ, 2020 г. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Ссылка активна на 01.02.2022 [WHO fact sheet, 2020. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) Accessed: 01.02.2022 (in Russian)].
2. Зароченцева Н.В., Логутова Л.С., Дзиджихия Л.К. Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения противовирусной терапии. *РМЖ*. 2016;5:305-11 [Zarochentseva NV, Logutova LS, Dzhidzhikhia LK. Taktika vedeniia patsientok s tservikal'nymi intraepitelial'nymi neoplaziiami i neobkhodimost' primeneniia protivovirusnoi terapii. *RMZh*. 2016;5:305-11 (in Russian)].
3. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Под ред. В.Н. Прилепской, Г.Т. Сухих. М.: МЕДпресс-информ, 2020 [Diagnostika, lechenie i profilaktika tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii. Pod red. VN Prilepskoi, GT Sukhikh. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian)].
4. Протасова А.Э. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки. Вирус папилломы человека – единственный фактор риска? *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(32):42-6 [Protasova AE. Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer. Is Human Papillomavirus the Only Risk Factor? *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2019;15(32):42-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2019-15-32-42-46
5. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., и др. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676 О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» [Adamian LV, Artyumuk NV, Ashrafian LA, et al. Pis'mo Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 2 noiabria 2017 g. N 15-4/10/2-7676 O napravlenii klinicheskikh rekomendatsii (protokola lecheniia) "Dobrokachestvennye i predrakove zabolevaniia sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka" (in Russian)].
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].

*Инструкция по применению Цервикон-ДИМ. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/cervikon_15027 Ссылка активна на 01.02.2022.

7. Croswell JM, Rancohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010;37(3): 202-15. DOI:10.1053/j.seminoncol.2010.05.006
8. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), Общероссийской общественной организации «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОПС). М. 2020 [Tservikal'naia intraepitelial'naia neoplaziia, eroziia i ektropion sheiki matki. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva akusherov-ginekologov (ROAG), Obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Rossiiskoe obshchestvo spetsialistov po profilaktike i lecheniiu opukholei reproduktivnoi sistemy" (ROSORS). Moscow. 2020 (in Russian)].
9. Венедиктова М.Г., Саранцев А.Н., Морозова К.В., Оруджова К.Ф. Современный взгляд на комплексную терапию дисплазии шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):237-42 [Venediktova MG, Sarantsev AN, Morozova KV, Orudzhova KF. Complex treatment for cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus persistence: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):237-42 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2019-2-3-237-242
10. Wentzensen N, Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: verification bias revisited. *BJOG.* 2018;125(5):554. DOI:10.1111/1471-0528.14797
11. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):829-46. DOI:10.1097/AOG.0b013e3182883a34
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(4):19-27 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Panfilova YuO, Shmatkova AS. A new approach to treatment of HPV-associated recurrent chronic cervicitis using local cytokine therapy. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2019;18(4):19-27 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2019-4-19-27
13. Киселев В.И., Друх В.М., Кузнецов И.Н., и др. Оценка эффективности медикаментозной терапии цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени тяжести суппозиториями Цервикон-ДИМ (промежуточные результаты клинического исследования). *Гинекология.* 2014;16(6):58-62 [Kiselev VI, Druk VM, Kuznetsov IN, et al. Assessment of the drug efficacy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade I-II with pharmaceutical composition Cervicon-DIM in suppository form (Interim results of a clinical trial). *Gynecology.* 2014;16(6):58-62 (in Russian)].
14. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Костенко Т.И., и др. Современный подход к тактике ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией легкой степени. *Гинекология.* 2020;22(6):56-61 [Tkachenko LV, Sviridova NI, Kostenko TI, et al. Modern approach to tactics of management of patients with cervical intraepithelial neoplasia of easy degree. *Gynecology.* 2020;22(6):56-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200504
15. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друх В.М., и др. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозитория «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2014;14(3):6 [Kiselev VI, Ashrafyan LA, Druk VM, et al. Efficacy of the novel pharmaceutical composition in suppository form comprising DIM in patients with grade 1-2 cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-2). *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology.* 2014;14(3):6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

Аномальные маточные кровотечения. Гемостатическая терапия: взгляд гематолога

М.А. Виноградова✉

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

Аннотация

Аномальные маточные кровотечения (АМК) – распространенная патология на стыке специальностей, преимущественно встречающаяся у женщин репродуктивного возраста. Выделяют 2 основные группы их причин: структурная патология женской репродуктивной системы и функциональные изменения, к которым относится в том числе патология системы гемостаза. Независимо от выраженности проявлений, для эффективности лечения важно установить достоверную причину АМК и выбрать прецизионную терапевтическую стратегию. Однако существуют универсальные терапевтические подходы, позволяющие обеспечить гемостатический эффект вне зависимости от этиологии процесса. Ингибиторы фибринолиза, в частности транексамовая кислота, – основа данного подхода.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, обильные менструальные кровотечения, женщины репродуктивного возраста, кровотечения в пременопаузе, транексамовая кислота, ингибиторы фибринолиза

Для цитирования: Виноградова М.А. Аномальные маточные кровотечения. Гемостатическая терапия: взгляд гематолога. Гинекология. 2022;24(2):157–162. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201483

BEST PRACTICE

Abnormal uterine bleeding. Hemostatic therapy: hematologist point of view

Maria A. Vinogradova✉

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

Abstract

Abnormal uterine bleeding (AUB) is a common pathology at the confluence of different specialties, mainly occurring in women of reproductive age. There are two main groups of AUB causes: the structural pathology of the female reproductive system and the functional changes, which include the pathology of the hemostatic system, among other things. Regardless of the severity of manifestations, for the efficacy of the treatment, it is important to establish the certain cause of AUB and to choose the precision therapeutic strategy. However, there are universal therapeutic approaches to provide the hemostatic effect, regardless of the etiology of the process. Fibrinolysis inhibitors, in particular, tranexamic acid, are the basis of this approach.

Keywords: abnormal uterine bleeding, heavy menstrual bleeding, women of reproductive age, perimenopause bleeding, tranexamic acid, fibrinolysis inhibitors

For citation: Vinogradova MA. Abnormal uterine bleeding. Hemostatic therapy: hematologist point of view. Gynecology. 2022;24(2):157–162.

DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201483

Введение

Аномальные маточные кровотечения (АМК) нарушают качество жизни до 30% пациенток репродуктивного возраста, создавая значительные физические, эмоциональные, сексуальные, социальные и финансовые проблемы [1–3].

Как известно, АМК включают спектр симптомов, таких как обильные менструальные кровотечения (ОМК), межменструальные кровотечения и сочетание обильных и продолжительных менструальных кровотечений [4]. Терминология АМК была установлена Международной федерацией акушеров и гинекологов, рабочей группой по менструальным расстройствам в 2011 г. и с тех пор принимается во всем мире.

Основная цель терапии АМК – прекращение маточного кровотечения, по возможности без хирургического вмешательства при отсутствии структурной патологии. Варианты терапии различные: от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5] до агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) [6, 7]. Но наиболее широко

применимы транексамовая кислота (ТК) и гормональные контрацептивы [8–10].

В табл. 1 представлены основные рекомендации по медикаментозной коррекции АМК (выбор терапии зависит от причины, необходимости контрацепции и наличия противопоказаний) [7, 11, 12].

Очевидно, что ТК является одним из эффективных и наиболее распространенных видов терапии, назначаемых практически независимо от причины АМК [13, 14].

ТК представляет собой ингибитор фибринолиза. Будучи синтетическим аналогом аминокислоты лизина, она действует путем обратимого связывания с лизиновыми рецепторами, препятствует превращению плазминогена в плазмин и в конечном счете – деградации фибрина. Этот эффект наблюдается в периферической крови, менструальной жидкости и эндометрии – во всех местах, где наблюдается повышенный фибринолиз у женщин с АМК [15]. Выявлена корреляция между дозой ТК и кровопотерей (снижение объема на 45–60% при более высоких дозах [16].

Информация об авторе / Information about the author

✉ Виноградова Мария Алексеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: mary-grape@ya.ru; ORCID: 000-0001-9827-1922

✉ Maria A. Vinogradova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mary-grape@ya.ru; ORCID: 000-0001-9827-1922

ТК используется в различных странах мира для лечения АМК уже более 40 лет без каких-либо указаний на повышение частоты тромбозов [17, 18].

История ТК

- 1945 г. – после Второй мировой войны доктора Окамото, семейная пара из Японии, посвятили свои исследования гемостазу, используя «собственную кровь ввиду недостатка ресурсов» [19].
- 1960-е годы – исследования эpsilon-аминокапроновой кислоты как препарата, призванного снизить высокую смертность от послеродовых кровотечений, продемонстрировали потребность в создании нового, более эффективного агента.
- 1961 г. – открыта 1-(аминометил)циклогексан-4-карбоновая кислота (АМК), или ТК, химически сходная с аминокaproновой кислотой, но обладающая в 27 раз более мощным гемостатическим эффектом. Далее она продемонстрировала свою эффективность в многочисленных исследованиях при кровотечениях в различных областях медицины [20].

Механизм действия

При любом кровотечении, как только запускается система гемостаза, параллельно активизируется фибринолитическая система, направленная на растворение тромба. Фибринолиз начинается с активации пламиногена и связывания активного комплекса с нитями фибрина за счет лизин-связывающего участка пламиногена. В результате активации пламиноген превращается в плазмин, который расщепляет фибрин, и тромб растворяется. Ряд патологических геморрагических состояний обусловлен избыточным фибринолизом [20].

ТК блокирует лизин-связывающий участок в пламиногене, в результате чего пламиноген не может активироваться, чтобы оказать свое действие. Плазмин не образуется, нити фибрина не распадаются, замедляется время растворения тромба [21].

Основное про ТК

- Является эффективным терапевтическим подходом при АМК независимо от его причины [22].
- Входит в перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2020-е годы.
- Входит в Российские клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Аномальные маточные кровотечения» в качестве 1-й линии терапии.
- Рекомендована Американской коллегией акушеров-гинекологов для лечения острых АМК.
- Рекомендована Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании для коррекции ОМК.
- Не увеличивает риск тромбообразования.
- Снижает риск кровотечения и часто риск смерти от кровотечения.

Противопоказаниями к применению ТК являются текущая клиническая картина или анамнез тромбоза, его повышенный риск, окклюзия сосудов сетчатки и использование комбинированных гормональных контрацептивов. В России венозный или артериальный тромбоз в настоящее время или в анамнезе является противопоказанием при невозможности одновременной терапии антикоагулянтами.

В то же время в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 20 600 женщин с послеродовым кровотечением не наблюдалось повышенного риска венозной тромбоэмболии

Таблица 1. Терапия АМК [7, 11, 12]

Table 1. Treatment of AUB [7, 11, 12]

Клинический вариант	Терапия
Острое АМК (нормальная матка без установленной органической причины кровотечения)	ТК внутрь
	Монофазные КОК
	Агонисты ГнРГ
Хронические ОМК	ТК
	НПВП
	ЛНГ-ВМС
	КОК
	Прогестагены в непрерывном режиме
АМК при миоме матки	ТК
	НПВП
	ЛНГ-ВМС (при неизменном размере полости матки)
	Прогестагены в непрерывном режиме
	КОК
Наследственные геморрагические заболевания	ТК
	КОК
	ЛНГ-ВМС
	Десмопрессин
	Препарат фактора свертывания крови (при его дефиците)
Антикоагулянтная терапия	ЛНГ-ВМС
	Прогестагены в непрерывном режиме
	ТК

у женщин, рандомизированных в группу ТК (n=10 050), по сравнению с плацебо (n=10 009). И это несмотря на повышенную склонность к венозным тромбозам из-за связанных с беременностью гормональных изменений системы свертывания крови, акушерскую травму и ограничение подвижности [23].

По имеющимся данным, фоновая частота тромботических событий среди женщин репродуктивного возраста достигает 4–5/10 000 пациенто-лет. Считается, что гормональные контрацептивы удваивают этот риск примерно до 8–9/10 000 [24]. Обширный клинический опыт, демонстрирующий безопасность краткосрочного воздействия ТК и его благоприятные эффекты при остром АМК, позволяет предположить, что преимущества терапии для большинства женщин перевешивают потенциальные риски [25].

Комбинированные гормональные препараты часто эффективны при длительном лечении АМК и могут давать дополнительные противозачаточные и неконтрацептивные преимущества. Но эффективное применение ТК при АМК доказано с 1970-х годов и не сопровождается повышением риска тромботических осложнений [26, 27].

Женщинам с повышенным тромбогенным риском, который превышает риск, ассоциированный с гормональной терапией, следует избегать применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) для лечения хронических ОМК [28].

При отсутствии эффективной терапии АМК неизбежным становится формирование железодефицита и анемии. Ряд факторов способен усугублять выраженность железодефицитных состояний. Становление регулярного менструального цикла, особенно в случае повышенного объема кровопотери, неполноценное питание, диеты (вегетарианство), быстрый рост и развитие способствуют усугублению дефицита железа. Его низкий уровень является самой распространенной причиной анемии у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста.

Таблица 2. Критерии скрининга наследственных нарушений свертываемости крови у женщин с АМК [31]**Table 2. Screening criteria for inherited clotting disorders in women with AUB [31]**

Подростки
Менструации продолжительностью более 7 дней
Кровотечение через прокладку или тампон через 1 ч
Сгустки диаметром более 3 см
Анемия или латентный железодефицит
Кровотечение, требующее переливания крови
Рефрактерные ОМК
Семейный анамнез нарушений свертываемости крови
История сильного или продолжительного кровотечения после процедуры или хирургического вмешательства (удаления зуба, операции, родов)
Длительное кровотечение из небольших ран, длящееся более 15 мин или самопроизвольно повторяющееся в течение 7 дней после ранения (НИН)
Взрослые
Чрезвычайно сильное кровотечение после менархе
Кровотечение, требующее переливания крови
Послеродовое кровотечение
Кровотечение, связанное с операцией
Кровотечение, связанное со стоматологической манипуляцией
Два или более из следующих условий
Носовое кровотечение 1–2 раза в месяц (более 10 мин или требующее медицинской помощи)
Частая кровоточивость десен
Семейный анамнез симптомов кровотечения

По определению ВОЗ, анемией считается снижение гемоглобина менее 120 г/л у подростков 12–15 лет и небеременных женщин. До 30,2% небеременных женщин страдают анемией, более чем у половины из них причиной является железодефицит (ВОЗ, 2001). Распространенность железодефицитных состояний неодинакова в различных странах и зависит от социальных и экономических условий [29].

Анемия снижает качество жизни, может являться фоном для возникновения различных заболеваний, ухудшает работоспособность и эмоциональный фон. При анемии тяжелой степени возникает необходимость заместительной трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами донорской крови и, соответственно, возрастает потенциальный риск осложнений, связанных с аллогенными гемотрансфузиями.

Основа диагностики железодефицитной анемии – изолированное снижение гемоглобина в общем анализе крови. Может быть выявлено уменьшение среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците (микроцитоз).

Критерии диагноза – снижение гемоглобина в общем анализе крови (менее 115–120 г/л), снижение ферритина сыворотки (менее 20–30 мг/мл).

Профилактика железодефицитной анемии

- Обеспечение полноценного питания, содержащего достаточное количество витаминов и микроэлементов.
- Своевременная диагностика и коррекция наследственных и хронических состояний, способствующих развитию железодефицитной анемии (заболеваний желудочно-кишечного тракта, недостаточного поступления экзогенного железа, наследственных геморрагических заболеваний, избыточных потерь железа) [12, 13].

Наиболее распространенной причиной железодефицитной анемии у подростков являются рецидивирующие АМК.

Наибольшее затруднение в настоящее время вызывает своевременная диагностика наследственных коагулопатий, нередко лежащих в основе АМК.

Наследственные геморрагические заболевания

Свыше 20% рецидивирующих АМК обусловлены наследственными коагулопатиями. Наиболее частой причиной среди них является болезнь Виллебранда (5–18%). Другие причины: тромбоцитопатии (1–5%), носительство гемофилии А и В (1–3,5%), редкие дефициты факторов свертывания I, II, V, VII, X, XI, XIII (1%) [30]. Среди пациенток с установленным диагнозом наследственной коагулопатии 50–70% страдают АМК (табл. 2).

Болезнь Виллебранда – это наследственное геморрагическое заболевание, связанное с количественным и качественным дефектом фактора фон Виллебранда. Тип наследования преимущественно аутосомно-доминантный, в редких случаях – аутосомно-рецессивный. Клиническая картина зависит от типа мутации и степени экспрессии гена и включает различные проявления кровоточивости (кожа и слизистые оболочки). У большинства пациентов (более 70%) болезнь протекает в легкой форме, интенсивность геморрагических проявлений варьирует от малосимптомных до жизнеугрожающих кровотечений при тяжелых формах.

Критериями диагноза болезни Виллебранда являются:

- отягощенный наследственный анамнез (повышенная кровоточивость у ближайших родственников);
- личный анамнез: не менее 2 геморрагических эпизодов, требующих терапии, или 3 эпизода одной локализации;
- снижение ристоцетин-кофакторной активности фактора фон Виллебранда, выявляемое при анализе крови [12].

Болезнь Виллебранда встречается практически с равной частотой у лиц женского и мужского пола, однако у женщин в связи с наличием большего количества факторов, предрасполагающих к проявлениям кровоточивости (менструации, беременность, роды, послеродовой период), заболевание чаще манифестирует. Основным симптомом является кожно-слизистый геморрагический синдром. У многих больных уже в детском возрасте появляются кровотечения из носа, кожные геморрагии, длительные кровотечения после оперативных вмешательств. Важно, что у женщин с момента менархе менструации часто протекают по типу ОМК и нередко сопровождаются железодефицитной постгеморрагической анемией. Кроме того, возможны такие проявления, как геморрагические кисты яичников, апоплексия яичника, внутрибрюшное кровотечение. Все женщины с АМК, не обусловленными гинекологической патологией, должны быть обследованы на предмет болезни Виллебранда. Хирургические методы лечения маточных кровотечений (выскабливание полости матки) неэффективны при болезни Виллебранда.

Диагностика болезни Виллебранда

Первичное обследование:

- общий анализ крови;
- активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс;
- агрегация тромбоцитов.

Специализированный базовый лабораторный скрининг:

- антиген фактора фон Виллебранда;
- ристоцетин-кофакторная активность фактора фон Виллебранда;
- концентрация фактора свертывания VIII.

В случае снижения ристоцетин-кофакторной активности менее 40% диагноз болезни Виллебранда подтверждается, далее при более детальном обследовании в специализированном гематологическом центре уточняется тип болезни Виллебранда, так как от типа заболевания зависит выбор терапевтических мероприятий.

В случае нормальных значений ристоцетин-кофакторной активности ведущую роль приобретает значение концентрации фактора VIII (при ее снижении есть вероятность болезни Виллебранда 2-го типа).

Лечение после подтверждения болезни Виллебранда требуется в случае рецидивирующих кровотечений, снижающих качество жизни пациента, а также при остром кровотечении или при инвазивных манипуляциях/хирургических вмешательствах.

При установлении диагноза болезни Виллебранда для лечения АМК применяют следующие лекарственные препараты: ТК, десмопрессин, КОК; при недостаточной эффективности – концентраты факторов свертывания (при АМК более 7 сут или доказанном выраженном дефиците эндогенных факторов – в дозе 40–50 МЕ фактора фон Виллебранда на 1 кг массы тела в сутки).

Десмопрессина ацетат – синтетический аналог вазопрессина с модификациями, направленными на снижение прессорной активности гормона. Десмопрессин повышает концентрацию фактора фон Виллебранда и активность фактора свертывания крови VIII путем их высвобождения из эндотелиальных клеток и является 1-й линией терапии для пациентов с легкой формой болезни.

Однако повторное введение десмопрессина в течение 48 ч вызывает истощение запасов фактора фон Виллебранда и может привести к тахифилаксии (снижению ответа на лечение) и отсутствию адекватного ответа при последующем назначении [12]. Кроме того, в РФ в настоящее время нет зарегистрированных препаратов десмопрессина для лечения болезни Виллебранда.

Известно, что введение эстрогенов повышает ристоцетин-кофакторную активность фактора фон Виллебранда и концентрацию фактора свертывания крови VIII. Для лечения АМК может оказаться достаточным назначение КОК или внутриматочной левоноргестрел-высвобождающей системы (ЛНГ-ВМС) для женщин репродуктивного возраста с болезнью Виллебранда.

В то же время девочкам-подросткам или молодым женщинам, планирующим беременность, более целесообразно назначение ТК на период менструации в интермиттирующем режиме.

При неэффективности проводимой терапии необходимо назначение концентратов факторов свертывания фон Виллебранда/VIII (Гемате П, Вилате).

Тактика, направленная на своевременную диагностику болезни Виллебранда в детском возрасте, позволяет обеспечить профилактику и адекватную терапию геморрагических осложнений и железодефицитной анемии как следствия хронической кровопотери, тем самым свести к минимуму клинические проявления заболевания и улучшить качество жизни пациентов [32]. В случае возникновения рецидивирующего АМК обязателен комплекс диагностических мероприятий по диагностике болезни Виллебранда [33].

Еще одной причиной АМК может быть ятрогения, например из-за тромбопрофилактики, особенно в случае использования прямых оральных антикоагулянтов. Особую актуальность данная причина приобрела в период пандемии COVID-19, когда участилось назначение антикоагулянтов в качестве первичной тромбопрофилактики, а также бескон-

трольное их применение [34]. В данном случае основные терапевтические подходы к остановке маточного кровотечения остаются прежними, но на ведущую позицию выходит коррекция дозы антикоагулянтного препарата вплоть до его отмены в отсутствие абсолютных показаний к продолжению антитромботического воздействия. В случае вторичной тромбопрофилактики, особенно когда ее отмена недопустима, вновь основой терапии будет являться системное гемостатическое воздействие, в частности применение ТК.

Заключение

Лечение АМК у женщин репродуктивного возраста – распространенная проблема, с которой встречаются врачи различных специальностей. При отсутствии структурной патологии органов женской репродуктивной системы важнейшей терапевтической стратегией становится системная коррекция геморрагического синдрома с минимизацией риска тромботических событий. Эффективной и безопасной основой данной стратегии в течение нескольких десятилетий является ТК. В монорежиме или в сочетании с назначением гормональных препаратов ТК позволяет не только корректировать избыточные кровопотери, но и профилировать постгеморрагические осложнения и в целом восстанавливать качество жизни женщин.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение автора может не совпадать с мнением компании.

Funding source. The article was prepared with the support of Nizhpharm OJSC (the STADA group). The opinion of the author may not coincide with the opinion of the company

Литература/References

1. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;(93):52-7.
2. Lukes AS, Baker J, Eder S, Adomako TL. Daily menstrual blood loss and quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Womens Health.* 2012;8(5):503-11.
3. Matteson KA, Baker CA, Clark MA, Frick KD. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt).* 2013;22:959-65.
4. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. DOI:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
5. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:000400.
6. NICE Clinical Guideline «Heavy menstrual bleeding», 2007, updated 2018, 2020. Available at: <https://nice.org.uk/guidance/ng88> Accessed: 14.03.2022.
7. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации Минздрава России «Аномальные маточные кровотечения»,

- 2021 г. Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology Ссылка активна на 14.03.2022 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii "Anomal'nye matochnye krvotечeniia", 2021. Available at: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology Accessed: 14.03.2022 (in Russian)].
8. Chimbira TH, Anderson ABM, Naish C, et al. Reduction of menstrual blood loss by danazol in unexplained menorrhagia: lack of effect of placebo. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:1152-8.
 9. Jensen JT, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117:777-87.
 10. Mansour D. Modern management of abnormal uterine bleeding – the levonorgestrel intra-uterine system. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21:1107-21.
 11. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrua lbleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;116:865-75.
 12. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Лихачева Е.А., Свирин П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда, 2014. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/287/847cfff-3420-4475-93ee-b1832519bb46.pdf Ссылка активна на 14.03.2022 [Zozulia NI, Kumskova MA, Likhacheva EA, Svirin PV. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu bolezni Villebranda, 2014. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/287/847cfff-3420-4475-93ee-b1832519bb46.pdf Accessed: 14.03.2022 (in Russian)].
 13. Bradley LD, Ndeye-Aicha Gueye. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *AJOG.* 2016;31-44.
 14. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(4):CD000249.
 15. Cai J, Ribkoff J, Olson S, et al. The many roles of tranexamic acid: an overview of the clinical indications for TXA in medical and surgical patients. *Eur J Haematol.* 2020(104):79-87.
 16. Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:178-83.
 17. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents. Part 1: in major surgery. *Drug Saf.* 2008;31(3):217-30.
 18. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A, et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395:1927-36.
 19. Chornenki NLJ, Um KJ, Mendoza PA, et al. Risk of venous and arterial thrombosis in non-surgical patients receiving systemic tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res [Internet].* 2019;179:81-86. DOI:10.1016/j.throm res.2019.05.003
 20. Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of fibrinolysis. *Keio J Med.* 1962;11:105-15.
 21. Relke N, Chornenki NLJ, Sholzberg M. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5:e12546.
 22. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *NEJM.* 1998;339:245-53.
 23. Thorne JG, James PD, Reid RL. Heavy menstrual bleeding: is tranexamic acid a safe adjunct to combined hormonal contraception? *Contraception.* 2018;98(1):1-3. DOI:10.1016/j.contraception.2018.02.008
 24. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:632-7.
 25. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception.* 2007;75:328-36.
 26. Klok FA, Schreiber K, Stach K, et al. Oral contraception and menstrual bleeding during treatment of venous thromboembolism: expert opinion versus current practice. *Thromb Res.* 2017;153:101-7.
 27. La S, Warner GT, Cope E. Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. a double-blind trial summary: a double-blind trial. *Br Med J.* 1970;4:214-6.
 28. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plan Reprod Heal Care.* 2010;36:117-22.
 29. Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1-76.
 30. Ker K, Roberts I, Chaudhri R, et al. Tranexamic acid for the prevention of postpartum bleeding in women with anaemia: study protocol for an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials.* 2018;19:1-19.
 31. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008;14(2):171-232.
 32. Bradley LD, Gueye N-A. The medical treatment of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):31-44.
 33. Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5:301-25.
 34. Lin H, Xu L, Yu S, et al. Therapeutics targeting the fibrinolytic system. *Exp Mol Med.* 2020;52:367-79.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU