

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

CONSILIUM
MEDICUM

№4 | 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

Куземин 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

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: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Мария Данилова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

m.danilova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Елена Наумова

Литературный редактор-корректор
Полина Правдикова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



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

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

Mariia Danilova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)
m.danilova@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 editor-proofreader:
Polina Pravdikova

Design and layout: Sergey Sirotnin

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

«Память, согревающая сердца».

К 85-летию со дня рождения академика В.И. Кулакова
В.Н. Прилепская 236

ОБЗОРЫ

Вульвовагинальная атрофия: проблемы лечения и реабилитации
Д.М. Ампилогова, А.Г. Солопова, Д.В. Блинов, Е.Е. Ачкасов, Д.А. Петренко,
Д.И. Корабельников 240

Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы
М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, О.Ф. Пойманова, И.А. Муллина 246

Пролонгированная гормональная контрацепция: современные научно-практические аспекты
Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов 252

Перспективы применения экзогенных инозитолов для поддержания состояния кожи, волос и ногтей
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили 261

Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии
Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева, Т.М. Пономаренко 271

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Репродуктивная функция больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA-стадии в анамнезе: когортное исследование
Л.Г. Джанашвили, Н.А. Хачатрян, Т.А. Назаренко, А.М. Бирюкова,
И.Е. Дмитриева 277

Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное овulatoryными нарушениями
А.Р. Тен, Т.А. Обоскалова, А.В. Воронцова 283

Ассоциация уровня цитокина VEGF и одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена VEGF-A с развитием генитального эндометриоза у женщин популяции Северо-Западного федерального округа России
Н.В. Куликова, Л.С. Литвинова, Н.В. Шперлинг, А.В. Иванов 289

Ранняя диагностика и профилактика тазовых и уродинамических дисфункций у женщин после родоразрешения
А.А. Михельсон, Г.Б. Мальгина, К.Д. Лукьянова, М.В. Лазукина, Е.В. Луговых,
А.Н. Вараксин, М.А. Лукач, Э.А. Нестерова 295

Анализ факторов риска развития пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии
О.В. Соловьева, В.Г. Волков 302

Динамика ангиогенеза при узловой форме доброкачественной дисплазии молочной железы на фоне терапии алкалоидами, флавоноидами и гликозидами
Л.В. Покуль, Н.А. Чугунова, М.Г. Лебедева, И.М. Сорокинский, А.П. Урюпина,
Е.А. Соловьева, А.М. Уткина 306

Влияние прегравидарной подготовки на структурную перестройку эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием
Д.В. Смирнова, А.М. Герасимов, Л.В. Кулида, Т.В. Вертелецкая,
А.И. Малышкина 311

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Терапевтические стратегии применения мио-инозитола в лечении мужского фактора бесплодия
Е.В. Ших, Л.Ю. Гребенщикова, О.В. Жукова, А.А. Багдасарян 319

Эффективность альтернативной терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: «ирония судьбы» или закономерная эволюция?
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов 327

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Исход беременности при редкой врожденной патологии – удвоении матки. Клинический случай
О.В. Чечулина, Л.Р. Давлятшина 334

CONTENTS

EDITORIAL

"The memory that warms the hearts".

Academician Vladimir I. Kulakov (on his 85th birthday)
Vera N. Prilepskaya 236

REVIEWS

Vulvovaginal atrophy: issues of treatment and rehabilitation
Diana M. Ampilogova, Antonina G. Solopova, Dmitry V. Blinov, Evgeny E. Achkasov,
Daria A. Petrenko, Daniil I. Korabelnikov 240

Pathogenesis mechanisms of endometrial polyps in women of reproductive age: a literature review
Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Olga F. Poymanova, Irina A. Mullina 246

Prolonged hormonal contraception: current research and practice
Natalia V. Aganezova, Sergey S. Aganezov 252

Prospects of exogenous inositols in maintaining of skin, hair and nails condition
Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin, Nana K. Tetrushvili 261

Short courses of antimicrobial therapy for bacterial vaginosis: the possibilities of modern pharmacology
Evgenia V. Shikh, Natalia B. Lazareva, Tatyana M. Ponomarenko 271

ORIGINAL ARTICLES

The reproductive function of patients with prior atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer treatment: cohort study
Lana G. Dzhanchashvili, Nelly A. Khachatryan, Tat'iana A. Nazarenko,
Al'mina M. Biriukova, Irina E. Dmitrieva 277

Endometrial receptivity during hormonal therapy in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding due to ovulatory disorders
Angelica R. Ten, Tatyana A. Oboskalova, Anna V. Vorontsova 283

Association of VEGF cytokine levels and single nucleotide polymorphisms of the VEGF-A gene with the genital endometriosis in the female population of the Northwestern Federal District of Russia
Natalia V. Kulikova, Larisa S. Litvinova, Natalia V. Shperling³, Andrei V. Ivanov 289

Early diagnosis and prevention of pelvic and urodynamic dysfunctions in women after delivery
Anna A. Mikhelson, Galina B. Malgina, Ksenia D. Lukianova, Mariia V. Lazukina,
Evgenia V. Lugovykh, Anatoly N. Varaksin, Maria A. Lukach, Elvira A. Nesterova 295

Analysis of risk factors for pelvic organ prolapse in females after hysterectomy
Olga V. Soloveva, Valerii G. Volkov 302

Change of angiogenesis in the nodular form of benign mammary dysplasia during treatment with alkaloids, flavonoids and glycosides
Liliana V. Pokul', Nina A. Chugunova, Marina G. Lebedeva, Ivan M. Sorokivskii,
Anna P. Uriupina, Elena A. Solov'eva, Anna M. Utkina 306

Influence of pregravid preparation on the structural reorganization of the endometrium in women with chronic endometritis in infertility
Daria V. Smirnova, Aleksei M. Gerasimov, Ludmila V. Kulida,
Tatyana V. Verleteckaya, Anna I. Malysheva 311

BEST PRACTICE

Myo-inositol in the treatment of male factor infertility
Evgenia V. Shikh, Ludmila Yu. Grebenshikova, Olga V. Zhukova,
Alina A. Bagdasaryan 319

Effectiveness of alternative GSM therapies: "twist of fate" or natural evolution?
Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov 327

CASE REPORT

Pregnancy outcome in uterus didelphys: case report
Olga V. Chechulina, Liliia R. Davliatshina 334

«Память, согревающая сердца»

К 85-летию со дня рождения академика В.И. Кулакова

В.Н. Прилепская – заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н., заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Для цитирования: Прилепская В.Н. Память, согревающая сердца. К 85-летию со дня рождения академика В.И. Кулакова. Гинекология. 2022;24(4):236–239. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201835

EDITORIAL

"The memory that warms the hearts"

Academician Vladimir I. Kulakov (on his 85th birthday)

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

For citation: Prilepskaya VN. "The memory that warms the hearts". Academician Vladimir I. Kulakov (on his 85th birthday). Gynecology. 2022;24(4):236–239. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201835

Уважаемые коллеги!

Вот уже пятнадцать лет с нами нет академика Владимира Ивановича Кулакова. Мне выпала большая честь неоднократно посвящать свои выступления Владимиру Ивановичу: и в его звездные, и в его траурные дни. То, как его провожали в последний путь, какой скорбью утраты был наполнен наш Центр, трудно передать словами. Мне кажется, что аура его присутствия до сих пор сохраняется в аудиториях, в благодарных сердцах коллег, учеников, пациентов, а с 2008 г. и в названии Центра.



Академик В.И. Кулаков

Владимир Иванович родился в селе Мещерское Подольского района Московской области 12 апреля 1937 г., в день, который впоследствии назвали Днем космонавтики. Его мама была учителем младших классов, отец – военным моряком, он очень рано ушел из семьи, и Владимир Иванович его не помнил. После скорого повторного замужества и отъезда мамы в Германию мальчика воспитывала бабушка, у которой кроме него было много детей и внуков. Она очень любила Володю, а он ее. Впоследствии в честь бабушки он назвал свою дочь – Елена.

Детство и отрочество Владимира Ивановича пришлось на тяжелые и голодные послевоенные годы. Он хорошо учился и в 1955 г. после окончания школы сразу поступил, а затем успешно окончил медицинский институт имени Н.И. Пирогова.

В студенческие годы занимался лыжным спортом, работал, активно участвовал в освоении целинных и залежных земель, за что получил свою первую награду: «Медаль за освоение целины».

Мечтал продолжить образование, поэтому поступил в ординатуру, а затем в аспирантуру Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, после окончания которой начал там работать сначала младшим, а потом старшим научным сотрудником, а впоследствии Владимир Иванович стал руководителем акушерской клиники. В МОНИИАГ защитил кандидатскую и докторскую диссертации, посвященные свертывающей системе крови и заболеваниям венозной системы у беременных, рожениц и родильниц.

Два года Владимир Иванович работал в должности доцента на кафедре акушерства и гинекологии Университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, а затем снова



9-й класс Московской средней общеобразовательной школы №241, 1954 г.



Студент 3-го курса Владимир Кулаков ударным трудом внес свой вклад в освоение целинных земель, 1957 г.



На военных сборах в Наро-Фоминске после окончания 5-го курса института, 1960 г.



Сотрудники Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии.



Директор Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии В.И. Кулаков, заместитель директора профессор В.В. Черная, руководитель научно-поликлинического отделения канд. мед. наук В.Н. Прилепская.



Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 1990 г.



Первый ребенок «из пробирки», 1986 г.



Три академика РАМН: И.И. Дедов, В.И. Покровский, В.И. Кулаков.



Три академика РАМН: В.И. Кулаков, Ю.Ф. Исаков, Р.С. Акчурин, 2002 г.

вернулся в МОНИИАГ, но уже в должности директора института.

Ему было всего 38 лет, и он руководил институтом в течение 10 следующих лет. За это время МОНИИАГ, как известно, стал одним из ведущих научно-клинических институтов России.

В 1985 г. профессора В.И. Кулакова назначили директором Всесоюзного научно-исследовательского центра по охране здоровья матери и ребенка (в будущем – Центр акушерства, гинекологии и перинатологии). МОНИИАГ – в печали, Центр – в недоумении, почему директором назначили именно его, выбрав из многих именитых кандидатов.

Это было сложное время и для страны, и для Центра в частности. Время перестройки, изменения приоритетов и направлений, смена руководителей страны. В этих условиях остро стояла проблема сохранения потенциала крупнейшего в Союзе научного, лечебного и учебного учреждения, являвшегося главной базой для реализации государственных программ по улучшению демографии, сохранению здоровья женщин, матерей и детей.

Как все мы знаем, Владимиру Ивановичу Кулакову удалось решить не только эту проблему и не только для Центра.

Российская наука обязана ему внедрением многих современных методов диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии. Он сумел поднять эту область медицины на заслуженный высокий уровень, что поставило нашу дисциплину на одну ступень с самыми передовыми направлениями науки.

Особо хотелось бы отметить, что совместно с профессором Б.В. Леоновым В.И. Кулаков смог внедрить в практику экстракорпоральное оплодотворение, которое долгое время не признавалось методом, достойным для внедрения в России. Но, несмотря на это, Центр продолжал активную работу в этом направлении, результатом которой стало рождение первого ребенка из «пробирки».

Владимир Иванович сумел добиться всесторонней поддержки и внедрения эндоскопической хирургии, благодаря нему врачи получили возможность проходить обучение за рубежом. Совместно с академиком Юрием Федоровичем Исаковым создано отделение неонатальной хирургии новорожденных, благодаря работе которого значительно снизилась детская смертность. Сейчас это отдел неонатальной и детской хирургии.

Владимир Иванович стал одним из общепризнанных лидеров в области акушерства и гинекологии и организации здравоохранения. Действительный член Российской академии медицинских наук, ее вице-президент, председатель Межведомственного научного совета по акушерству и гинекологии, главный акушер-гинеколог Медицинского Центра при Правительстве Российской Федерации, главный эксперт по акушерству и гинекологии Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета послевузовского профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент и член ряда российских и зарубежных академий и ассоциаций, эксперт Всемирной организации здравоохранения, дважды лауреат правительственных премий, председатель клинического отделения Высшей аттестационной комиссии.

Центр под руководством В.И. Кулакова достиг общеевропейского уровня и занял достойное место в ряду ведущих клиник мира.

Владимир Иванович был прекрасным клиницистом. В нем органично соединялись умение руководить, умение лечить и умение сострадать.

Наряду с постоянной директорской занятостью, сложными организационными проблемами он не переставал лечить больных. Его неудержимо тянуло к операционному столу, он постигал все новые и новые грани эндоскопической хирургии, не стесняясь учиться у молодых врачей, прошедших стажировку за рубежом.

Среди бесконечных забот, совещаний, представительств в различных организациях – две, а порой и три операции в день. Стремление ко всему новому, к обучению врачей из регионов, привлечение их на учебу в Центр, организация конгрессов, симпозиумов расцвели в Центре в эти годы благодаря инициативе Владимира Ивановича Кулакова. По его инициативе и при его непосредственном участии созданы форум «Мать и Дитя», Российское общество по контрацепции, Российская ассоциация по планированию семьи, президентом которой он был в течение 20 лет. Сеть аналогичных ассоциаций создана во всех регионах России, что способствовало значительному снижению числа аборт-ов и изменению к лучшему демографической ситуации.

Расширение сотрудничества с зарубежными учеными, персональное и коллективное членство в международных организациях (Владимир Иванович был членом исполкома Европейской ассоциации акушеров-гинекологов, Международной федерации акушеров-гинекологов и других), привлечение российских врачей к участию в международных конгрессах подняли отечественные акушерство и гинекологию до очень высокой планки.

К счастью, труд Владимира Ивановича был оценен высокими наградами.

Два ордена Дружбы народов, три ордена «За заслуги перед Отечеством» 4, 3 и 2-й степени, множество медалей и грамот, в том числе достижение молодости – «Медаль за освоение целины», чем он особенно гордился.

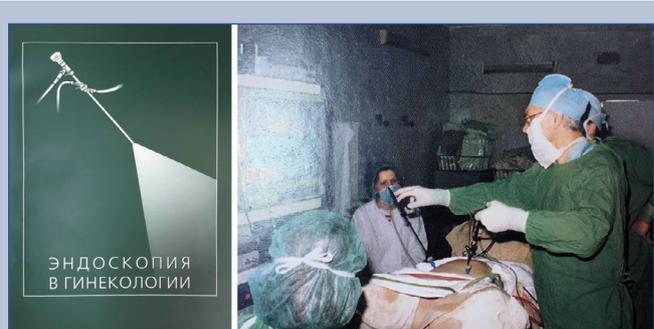
Он радовался своим успехам, но никогда не кичился ими, не страдал «звездной болезнью», был очень прост в общении и доступен. Я бы сказала, что его отличала уникальная способность общаться с людьми любого ранга. Не обладая талантом лектора и очень волнуясь перед каждым своим выступлением, он компенсировал это высоким профессионализмом, глубоким знанием проблемы и личным обаянием.

Владимир Иванович был не только генератором новых идей, но и обладал редким умением претворять их в жизнь, несмотря ни на какие трудности, обладал выдержкой и силой воли, которые особенно проявились во время его тяжелой болезни.

Я прошла с Владимиром Ивановичем счастливый путь длиной в 32 года от рядового врача в МОНИИАГ до руководителя отделения и заместителя директора ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». Благодаря ему я сделала первый шаг в науку, защитив под его руководством кандидатскую диссертацию. Будучи практикующим врачом и пройдя ординатуру на базе кафедры Г.М. Савельевой, я считала, что все, кто занимается наукой, – это почти небожители и я не способна встать в их ряд. Однако Владимир Иванович переубедил меня в этом, развивая все новые и новые научные и клинические направления и ставя меня их руководителем.

Владимир Иванович был прост и доступен в общении с коллегами, его уважали и любили все, кто общался с ним, в частности сотрудники Центра.

Передо мной очень часто встает следующая картина: Владимир Иванович быстрым шагом проходит по отделениям Центра (кстати, он никогда не пользовался лифтом), торопясь в операционную. «Владимир Иванович идет!» –



Академик В.И. Кулаков проводит эндоскопическую операцию.



В.И. Кулаков.



С президентом Республики Азербайджан Гейдаром Алиевым и актрисой Лейлой Шихлинской, 1999 г.



Медаль Альберта Швейцера Европейской академии естественных наук.



Орден Дружбы народов 1981 г.



Орден Дружбы народов 1984 г.



Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени 1997 г.



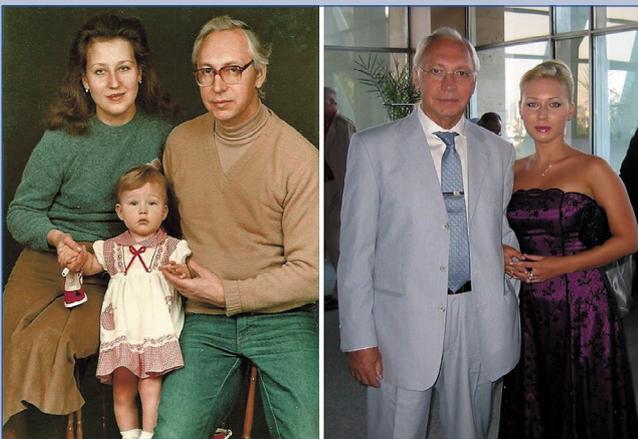
Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени 2000 г.



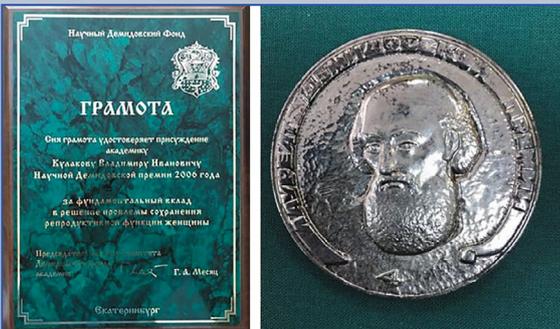
Орден «За заслуги перед Отечеством» II степени 2004 г.



С президентом России В.В. Путиным после вручения ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, 2004 г.



Владимир Иванович с супругой и дочерью.



Научная Демидовская премия 2006 г.



В.В. Путин на открытии Федерального перинатального центра.

сообщал кто-то из первых увидевших его, и сотрудники торопились выйти из кабинетов, чтобы успеть поздороваться с ним.

Безусловно, жизненный путь Владимира Ивановича не закончился, он продолжается в его учениках, последователях и его близких. Он был счастлив в семейной жизни. Его супруга Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, известна своими трудами в области гинекологической эндокринологии, прекрасный лектор, учитель, хирург. Безмерно любимая дочь Елена Владимировна Кулакова – старший научный сотрудник Центра в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. профессора Б.В. Леонова, готовится к защите докторской диссертации.

Внедренные методики сложных операций, уникальную российскую научную школу, спасенных матерей и детей, тысячи благодарных пациентов и учеников, глубокое чувство благодарности в сердцах знавших его людей оставил после себя академик Владимир Иванович Кулаков.

Уважаемые коллеги, как бы радовался Владимир Иванович успехам своего преемника академика Геннадия Тихоновича Сухих, увидев Центр таким, каким он стал за эти 15 лет. Открыт новый уникальный Федеральный перинатальный центр, который посетил вместе с министром здравоохранения России и членами правительства и высоко оценил Владимир Владимирович Путин.

В течение многих лет успешно работает клиничко-диагностический центр, строительство которого было задумано и начато по инициативе Владимира Ивановича. Создано много новых отделений и уникальных лабораторий, расширилась материально-техническая база Центра, создана Академия вспомогательных репродуктивных технологий, развивается целый ряд новых уникальных направлений.

В составе Центра функционируют 8 институтов, заведующими которых являются высокопрофессиональные руководители отдельных научно-клинических направлений.

Статья поступила в редакцию /
The article received: 14.06.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

*Невольно думаешь:
прошло уже 15 лет или всего 15 лет?
Многое в жизни изменилось за это время!
Но навсегда остается
Память, согревающая сердца.
Это память о Вас,
дорогой Владимир Иванович!*



Вульвовагинальная атрофия: проблемы лечения и реабилитации

Д.М. Ампилогова¹, А.Г. Солопова¹, Д.В. Блинов²⁻⁴, Е.Е. Ачкасов¹, Д.А. Петренко^{✉1}, Д.И. Корабельников²

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

²АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза», Москва, Россия;

³ООО «Институт превентивной и социальной медицины», Москва, Россия;

⁴Группа компаний «Мать и Дитя», Лапино, Россия

Аннотация

В обзоре представлены данные по тактике ведения женщин с вульвовагинальной атрофией (ВВА) репродуктивного возраста и в менопаузе. Рассмотрены влияние ВВА на психоэмоциональную и сексуальную сферы, современные методы диагностики и терапии данной патологии. Особое внимание уделено роли реабилитации и комплексного междисциплинарного подхода к пациенткам с симптомами атрофических изменений урогенитального тракта: обобщен опыт реабилитационных мероприятий на примере зарубежных и отечественных исследований, обозначена эффективность «пререабилитации» на этапе периода от постановки диагноза до начала лечения. Сохраняется необходимость в дальнейших исследованиях комплексной реабилитации и внедрение ее в клинические рекомендации.

Ключевые слова: генитоурINARY синдром, вульвовагинальная атрофия, дистресс, психоэмоциональное благополучие, сексуальная дисфункция, реабилитация, междисциплинарный подход

Для цитирования: Ампилогова Д.М., Солопова А.Г., Блинов Д.В., Ачкасов Е.Е., Петренко Д.А., Корабельников Д.И. Вульвовагинальная атрофия: проблемы лечения и реабилитации. Гинекология. 2022;24(4):240–245. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201792

REVIEW

Vulvovaginal atrophy: issues of treatment and rehabilitation: A review

Diana M. Ampilogova¹, Antonina G. Solopova¹, Dmitry V. Blinov²⁻⁴, Evgeny E. Achkasov¹, Daria A. Petrenko^{✉1}, Daniil I. Korabelnikov²

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

²Haass Moscow Medical and Social Institute, Moscow, Russia;

³Institute of Social and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

⁴“Mother and Child” Group of Companies, Lapino, Russia

Abstract

The review presents data on the management tactics of women with vulvovaginal atrophy in patients of reproductive age and menopause. The influence of vulvovaginal atrophy on the psycho-emotional and sexual spheres, modern methods of diagnosis and therapy of this pathology are considered. Special attention is paid to the role of rehabilitation and an integrated interdisciplinary approach to patients with symptoms of atrophic changes in the urogenital tract: the experience of rehabilitation measures is highlighted on the example of foreign and local studies, the effectiveness of “prerehabilitation” at the stage of the period from diagnosis to treatment is indicated. There is still a need for further studies of complex rehabilitation and its implementation in clinical recommendations.

Keywords: genitourinary syndrome, vulvovaginal atrophy, distress, psychoemotional well-being, sexual dysfunction, rehabilitation, interdisciplinary approach

For citation: Ampilogova DM, Solopova AG, Blinov DV, Achkasov EE, Petrenko DA, Korabelnikov DI. Vulvovaginal atrophy: issues of treatment and rehabilitation: A review. Gynecology. 2022;24(4):240–245. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201792

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Петренко Дарья Андреевна** – клин. ординатор каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: petrenkodasha17@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5849-5585

Ампилогова Диана Михайловна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3509-9501

Солопова Антонина Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7456-2386

Блинов Дмитрий Владиславович – канд. мед. наук, преподаватель каф. неврологии, психиатрии и наркологии АНО ДПО «ММСИ им. Ф.П. Гааза», рук. по медицинским и научным вопросам ООО ИПСОМ, врач-невролог Клинического госпиталя «Лапино» ГК «Мать и Дитя». E-mail: blinov2010@googlegmail.com; ORCID: 0000-0002-3367-9844; SPIN-код: 9779-8290

[✉]**Daria A. Petrenko** – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: petrenkodasha17@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5849-5585

Diana M. Ampilogova – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3509-9501

Antonina G. Solopova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7456-2386

Dmitry V. Blinov – Cand. Sci. (Med.), Haass Moscow Medical and Social Institute, Institute of Social and Preventive Medicine, GC “Mother and Child”. E-mail: blinov2010@googlegmail.com; ORCID: 0000-0002-3367-9844; SPIN code: 9779-8290

Введение

В настоящее время наблюдается мировая тенденция к увеличению продолжительности жизни, вместе с тем повышается процент женщин в периоде постменопаузы в структуре общей популяции [1, 2]. По данным литературы, в Российской Федерации средний возраст наступления менопаузы составляет в среднем от 49 лет до 51 года [3]. Таким образом, женщина проводит около 1/3 всей жизни в состоянии гипоэстрогении постменопаузального периода. Дефицит эстрогенов ведет к различным морфофункциональным изменениям, включая генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) [4]. Он проявляется в виде патологических процессов, возникающих в тканях женской репродуктивной системы и мочевого тракта на фоне гипоэстрогении. Наиболее частым проявлением представляется вульвовагинальная атрофия (ВВА), которая значительно меняет качество жизни, вызывая нарушения психологического комфорта, эмоциональной гармонии, сексуальной функции, социальной адаптации и отношений с близкими [5, 6]. Стоит отметить, что ГУМС может возникать и у женщин репродуктивного возраста, что может быть связано с физиологической гиперпролактинемией и ановуляцией в период лактации или являться следствием агрессивных методов противоопухолевого лечения при онкогинекологической патологии. По статистическим данным, наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, причем в последние годы характерным признаком стало «омоложение» рака (более частое появление у лиц репродуктивного периода) [7–9]. У этой группы пациенток особенно важно сохранять их психоэмоциональную стабильность и сексуальную функцию в связи с приоритетностью вопросов создания семьи и собственной социальной реализации. Достижение описанных целей возможно благодаря правильно организованным подходам к реабилитации пациенток с симптомами ГУМС, в частности с ВВА [9, 10].

Эпидемиология ВВА

В российской популяции симптомы урогенитального синдрома, или ВВА, встречаются в перименопаузе у 15% женщин, а в постменопаузе – у 80%. Наличие хотя бы одного признака атрофического процесса в женских половых органах обнаруживают у 41% женщин в возрасте 50–79 лет [3]. Эти показатели подтверждаются результатами исследований: в социологическом интернет-опросе REVIVE, проведенном в США, у 36% участниц (3046 женщин) были жалобы, связанные с проявлениями ВВА (общая выборка составила 8081 женщину постменопаузального периода) [11]; аналогичное по дизайну европейское исследование REVIVE-EU, включившее анкетирование 3768 женщин в возрасте 45–75 лет из Италии, Германии, Испании и Великобритании, продемонстрировало, что симптомы ВВА в течение последнего месяца до опроса испытывали 47,7% опрошенных, в течение последних 6 мес – 65,8% [12]. Таким образом, ВВА значительно распространена – как среди жен-

щин в периоде постменопаузы, так и у пациенток в возрасте до 40 лет, на этапе их активной фертильности, при этом показатели российской популяции схожи с результатами исследований зарубежных коллег.

Этиология и патогенез ВВА

ВВА – это прогрессирующая инволюция слизистой оболочки вульвы и влагалища в условиях дефицита половых гормонов, в первую очередь эстрогенов, характеризующаяся симптомокомплексом поражения урогенитального тракта [13]. Эстрогензависимые структуры полового и нижней трети мочевого трактов (уретра, мочевого пузыря, влагалище, связочный аппарат, мышечный и соединительнотканый компонент тазового дна, сосудистые сплетения) в условиях дефицита стероидных гормонов претерпевают замедление пролиферативных процессов в митотически активных слоях при сохранной скорости слущивания верхних слоев, и общая толщина эпителия уменьшается, слизистая оболочка истончается. Промежуточные и поверхностные клетки вырабатывают меньше гликогена, необходимого для питания лактобактерий, которые преобладают в нормоценозе влагалища и участвуют в поддержании рН влагалищной среды на оптимальном уровне (от 3,8 до 4,5), при котором не активируется условно-патогенная и патогенная флора. Недостаток полисахарида способствует элиминации кислотопродуцирующих лактобацилл из биотопа и нарушению баланса кислой среды в сторону повышения рН – развиваются благоприятные условия для активации болезнетворных микроорганизмов и возникновения инфекционно-воспалительных изменений [5, 6]. Гипоэстрогения также влияет на метаболизм и качество коллагена I и III типов, эластина, приводя к их деструктуризации, уменьшению объема подслизистой сосудистой сети, ишемии стенки влагалища и снижению трансудации. Утрата складчатости, нормальной глубины и просвета вагинального канала, опущение стенок влагалища, истончение и малоэластичность атрофического эпителия в совокупности с нарушенной естественной защитой микробиоты составляют основное звено патогенеза ВВА [4–6].

Причинами снижения содержания эстрогенов выступают физиологические процессы: период пре- и постменопаузы, лактации с гиперпродукцией пролактина и ановуляцией, а также множество других патологических состояний: травматизация при применении урогинекологических пессариев, хирургическая менопауза, терапия гонадотропин-рилизинг-гормоном, функциональная гипоталамическая ановуляция, яичниковая недостаточность вследствие химиотерапии, лучевой радиации, генетических особенностей, инфекционной и аутоиммунной природы [6, 12, 14].

ВВА у женщин репродуктивного возраста

Дефицит эстрогенов у женщин фертильного возраста может быть следствием как редких генетических заболеваний, так и более частых событий в виде преждевременной яичниковой недостаточности вследствие радиотерапии,

Ачкасов Евгений Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9964-5199; SPIN-код: 5291-0906

Корабельников Даниил Иванович – канд. мед. наук, проф. каф. внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, ректор АНО ДПО «ММСИ им. Ф.П. Гааза». ORCID: 0000-0002-0459-0488; SPIN-код: 7380-7790

Evgeny E. Achkasov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9964-5199; SPIN code: 5291-0906

Daniil I. Korabelnikov – Cand. Sci. (Med.), Haass Moscow Medical and Social Institute. ORCID: 0000-0002-0459-0488; SPIN code: 7380-7790

химиотерапии, аутоиммунных процессов. ВВА часто встречается у больных онкогинекологического профиля, прошедших противоопухолевое лечение, которое часто вызывает эстрогенную депривацию, а также оперативное полурадикальное или радикальное вмешательство с формированием хирургической менопаузы [13, 14].

Ионизирующее излучение в рамках радиотерапии оказывает разрушительное воздействие на функцию половых желез, при этом степень повреждения зависит от дозы, поля облучения и возраста пациентки. После завершения радиотерапии нередко возникает повреждение тканей в радиусе непосредственного лучевого излучения и последующее рубцевание. Все это лежит в основе клинического проявления ВВА: жжение и зуд в области вульвы и влагалища, сухость, диспареуния, патологические выделения, комплекс дизурических расстройств, снижение либидо и сексуальная дисфункция [13].

Стоит отметить, что ГУМС у пациенток репродуктивного возраста, перенесших двустороннюю овариэктомию, несет более агрессивный и выраженный характер по сравнению с ГУМС у женщин постменопаузального периода. Это связано с тем, что в случае физиологического климактерия все инволютивные изменения происходят по закономерному и последовательному механизму, с постепенным плавным угасанием менструальной функции, что позволяет своевременно активировать адаптационно-защитные процессы женского организма и приспособиться к процессу «старения». В случае же радикального хирургического вмешательства, произведенного в фертильном возрасте, происходит полное выключение одного из ведущих звеньев регуляции половой системы. Резкое истощение приспособительных резервов обуславливает ускоренный и крайне выраженный инволютивно-дегенеративный патогенетический круг, проявляющийся в гораздо более грубых расстройствах морфологического и функционального паттерна мочевого пузыря, психоэмоциональной и сексуальной сфер, а соответственно, в снижении качества жизни [14–17].

Оценить качество жизни женщин, испытывающих симптомы ВВА, можно с помощью специальных опросников: среди них общий опросник функционального состояния при лечении рака (Functional Assessment of Cancer Therapy – General, FACT-G), индекс женской сексуальной функции FSFI (Female Sexual Function Index), опросник качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC), САН (самочувствие, активность, настроение) и др. [18–21].

Лечение ВВА

Выбор тактики лечения ВВА зависит от причины ГУМС у пациентки, ее «профиля», коморбидных патологий, личных предпочтений и возраста. В качестве 1-й линии терапии у женщин, выживших после радикального лечения онкогинекологических заболеваний, выступают негормональные средства в виде вагинальных смазок, лубрикантов, увлажняющих гелей и кремов. Вследствие отсутствия в составе стероидных гормонов эта терапия назначается больным с абсолютными противопоказаниями к менопаузальной заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а также при страхе и нежелании самой женщины принимать «опасные гормональные препараты» [22]. Современные вагинальные лубриканты не только устраняют или смягчают явления сухости, дискомфорта во влагалище, но и могут способствовать локальному снижению pH и нормализации местного микробиотенноза. Согласно многочисленным исследованиям

водорастворимые смазки имеют меньшее число побочных эффектов в сравнении с силиконовыми вариантами [23, 24].

«Золотым стандартом» лечения ВВА представляется местная гормональная терапия эстриолом в виде вагинальных свечей, капсул, крема. Эстриол селективно связывается с рецепторами тканей мочевого тракта, что обуславливает его большую безопасность относительно тяжелых и опасных системных эффектов в сравнении с эстрадиолом. Эстриол запускает на местном уровне репаративные процессы, восстанавливает нормальную толщину эпителия влагалища за счет активации пролиферативных слоев, нормализует синтез коллагена и эластина, способствует снижению pH до референсного диапазона, благоприятного для преобладания полезной флоры [5, 25]. Однако специалисты до сих пор с повышенной осторожностью назначают местно эстриол ввиду отсутствия достаточной базы исследований по профилям безопасности в отдаленном периоде.

В литературе упоминается опыт местного применения дегидроэпиандростерона и тестостерона для снижения симптомов ВВА, но это не несет практической ценности из-за отсутствия исследований по оценке долгосрочной безопасности данных препаратов [26, 27].

Системная гормональная терапия может включать монотерапию эстрогенами, прогестагенами, комбинированными гормональными препаратами эстрогенов и прогестагенов и является тактикой выбора при тяжелых климактерических расстройствах, включающих не только местные урогенитальные патологии, но и другие системные патофизиологические менопаузальные звенья. Польза системной ЗГТ может превысить риски у женщин без противопоказаний к ЗГТ, моложе 60 лет или находящихся в постменопаузе на протяжении не более 10 лет. Возможные неблагоприятные последствия связаны с отрицательным действием эстрогенов при активации ими рецепторов чувствительных тканей всего организма, что выражается в повышении вероятности развития эстрогензависимых опухолей, в особенности рака молочной железы и эндометрия, гиперплазии эндометрия, сосудистых тромбозов, эмболических осложнений, инфаркта миокарда, нарушений процессов секреции и выведения желчи, печеночной дисфункции, инсультов и деменции [28, 29].

Дополнительной опцией терапии ВВА является препарат оспемифен из группы селективных модуляторов рецепторов эстрогена. Он может быть предложен женщинам в качестве альтернативы системной гормональной терапии ввиду меньшего риска тромбозов и осложнений и влияния на эндометрий. Применение селективных модуляторов рецепторов эстрогена должно быть крайне осторожным в связи с отсутствием достаточного количества рандомизированных клинических исследований [30].

В настоящее время Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease – ISSVD) не одобряет использование лазерных технологий вне рамок клинических исследований: в метаанализах, посвященных использованию лазера для лечения ВВА и нарушений мочеиспускания, отмечается, что научных данных недостаточно для демонстрации эффективности и безопасности этого метода [29]. Кроме того, у специалистов вызывают беспокойство данные по усилению боли у пациенток после применения CO₂-лазера [31].

Реабилитация пациенток с ВВА

ВВА оказывает значительное влияние на все аспекты жизни женщины, особенно тяжелые последствия в психической и сексуальной сферах появляются у пациенток репродуктивного возраста. В связи с этим таким больным особенно

необходимо своевременное оказание медицинской помощи, включающей реабилитационные мероприятия с привлечением мультидисциплинарных команд специалистов-гинекологов, онкологов, реабилитологов, психологов и психотерапевтов, физиотерапевтов [32].

Зарубежные источники предлагают улучшать инструменты скрининга и оценки самочувствия пациентки с онкогинекологическим заболеванием в рамках рутинной клинической практики путем применения на консультациях опросников по различным соматическим и психическим симптомам [32–34].

Важной стратегией в любой реабилитационной программе или при любом вмешательстве является создание у больных чувства самоконтроля, что может оказаться отличной мотивацией для повышения комплаенса [33].

Значимую роль в реабилитации женщин с ВВА играют физические упражнения на мышцы малого таза, курорто- и климатотерапия, правильное питание, обогащенное витаминами и микроэлементами [35].

Т.А. Блбулян и соавт. провели проспективное рандомизированное сравнительное исследование, включавшее 47 женщин после оперативного лечения рака вульвы I–II стадии в возрасте от 38 до 70 лет. Пациентки были поделены на 2 группы, одна из них включала 24 участницы, которые проходили курс реабилитационных мероприятий индивидуально и групповой психотерапии, получали «противораковую диету», дозированную физическую активность, динамическую коррекцию биоценоза влагалища. Другая группа включала 23 пациентки, не проходившие программу реабилитации. Качество жизни женщин, их психоэмоциональное состояние оценивались по опросникам EORTC, FSFI, CAH и FACT-G. Продемонстрировано отрицательное влияние на качество жизни: по опроснику EORTC QLQ-C30 интегральный показатель общего качества жизни составил 64,8 балла, по FACT-G – 68,2 балла. Женщины отмечали ограничение физической активности, проблемы в психосоциальной сфере и эмоциональном балансе. Было выявлено значительное снижение параметров по опроснику CAH, индекс сексуальной функции FSFI также не достигал нормального диапазона. В ходе реабилитации у основной группы пациенток уже в первые 3 мес наблюдался рост всех составляющих FSFI и EORTC, кроме когнитивной функции, и разница с группой сравнения была существенной. В течение года наблюдения установлено улучшение показателей FSFI: процент пациенток, испытывающих половое влечение, вырос на 20,9% (в группе сравнения – всего на 8,7%); число женщин с диспареунией уменьшилось с 25 до 4,2% в основной группе и с 21,7 до 13% – в группе сравнения; удовлетворены своей сексуальной жизнью оказались 70,8% женщин, прошедших реабилитацию, и всего 60,9% из группы сравнения. Различия параметров по FACT-G оказались также статистически значимыми, составив 19,9 балла в 1-й группе и лишь 6,8 балла – во 2-й, по данным EORTC рост показателей оказался в среднем 14,8 балла в основной группе и только 7,8 балла – в группе сравнения. Исследователи показали необходимость ранней послеоперационной реабилитации больных раком вульвы, включая женщин репродуктивного возраста, в связи с ее достоверным положительным воздействием на расстройства психоэмоционального спектра и сексуальной функции, а также продемонстрировали высокую эффективность применения опросников FSFI, EORTC, FACT-G, CAH в качестве инструментов оценки общего качества жизни пациенток гинекологического профиля, включая онкологический спектр патологий [36].

В последнее время получает все большее распространение «пререабилитация», заключающаяся в осуществлении

психологической, психотерапевтической и другой специализированной медицинской помощи на этапе от момента постановки диагноза до начала лечения. Такая «предупреждающая» стратегия представляется эффективной в связи с тем, что пациенты испытывают максимальный стресс именно в процессе осознания и принятия диагноза (в частности, онкологического) и ожидания тяжелого пути лечебных мероприятий. Своевременная реабилитация помогает пациенту предотвратить травмирующее воздействие постановки диагноза, принять сложившуюся ситуацию и настроиться на прохождение требуемого объема терапии. Одним из способов внедрения «пререабилитации» в рутинную клиническую практику на системном законодательном уровне является раннее информирование реабилитационных центров о появлении такого больного с онкогинекологической проблемой, нуждающегося в комплексной реабилитации, четкая маршрутизация и преемственность между лечебными учреждениями и специалистами [37].

На данный момент в системе здравоохранения РФ нет регламентированной реабилитационной программы для пациенток с ВВА как исхода противоопухолевого лечения, а также компонента ГУМС в рамках естественного репродуктивного старения. Вместе с тем персонализированная программа активной реабилитации, которая должна индивидуально разрабатываться с участием мультидисциплинарной команды специалистов (акушер-гинеколог, онколог, врач физической и реабилитационной медицины, сексолог, психолог/психотерапевт, невролог, диетолог и другие) и включать модификацию образа жизни, использование лубрикантов, эмоленов, упражнения для тренировки мышц тазового дна, терренкур, климато- и ландшафтотерапию, водолечение, фитотерапию, медикаментозную поддержку, физиотерапевтические процедуры, а также индивидуальную и групповую психотерапевтическую работу, будет способствовать улучшению качества жизни пациенток с ВВА и снижению нагрузки на систему здравоохранения.

Для объективной оценки эффективности предложенной программы активной реабилитации больных с ВВА требуются дальнейшие исследования. Комплекс восстановительных мероприятий также следует включить в клинические рекомендации по ВВА.

Неудовлетворенные потребности пациентов

ВВА нередко остается «ретроспективным» диагнозом, постановка которого упускается в ходе ведения пациентки по причинам отсутствия должной осведомленности самой женщины о проявлениях данной патологии, смущения и нежелания говорить о проблемах интимного характера со специалистом. Не менее важную роль в своевременном обнаружении ВВА несет информированность консультирующих специалистов о проявлениях ГУМС и необходимости опроса пациентки по поводу наличия у нее характерных симптомов, изменений в ее сексуальной сфере. Согласно европейскому исследованию REVIVE всего лишь 62% врачей задавали вопросы на тему возможных явлений ВВА в ходе сбора анамнеза у своих пациенток в постменопаузе [12]. Данные литературы демонстрируют недостаточность просвещения населения в вопросах репродуктивного старения.

Другой проблемой выступает отсутствие регламентированной и внедренной в стандарты оказания медицинской помощи на уровне системы здравоохранения РФ реабилитационной программы для больных с патологиями гинекологического и онкогинекологического спектра. Для успешного ведения пациенток с ВВА необходимо как можно раньше, с момента постановки диагноза, начинать восстановительные мероприятия, включающие

мультидисциплинарный подход с привлечением акушеров-гинекологов, онкогинекологов, психологов, неврологов, психиатров, специалистов восстановительной и реабилитационной медицины, гинекологов, онкологов.

Несмотря на наличие лечебно-оздоровительных и санаторно-курортных центров с минеральными водами и различными индивидуальными и групповыми восстановительными программами, в России все еще не сформирована четкая преемственность между клиническими и реабилитационными учреждениями, маршрутизация данного спектра пациенток от одних специалистов к другим, поэтому многие их потребности в таких реабилитирующих мероприятиях остаются неудовлетворенными [10, 37, 38].

Заключение

ВВА – это проблема женщин как постменопаузального периода, так и репродуктивного. Учитывая тенденцию к росту онкологической заболеваемости и общему старению населения как во всем мире, так и в России, специалисты должны иметь повышенную настороженность в отношении возможного наличия ГУМС у обращающихся к ним пациенток в пери-, постменопаузе и в фертильном возрасте.

ВВА наиболее часто сопровождается жжением, зудом, сухостью и дискомфортом во влагалище, диспареунией, расстройством мочеиспускания и проблемами психосоциального характера, оказывающими травмирующее действие на сексуальную функцию женщины. Все это ведет к снижению общего качества жизни пациенток, что отражается по опросникам FSFI, EORTC, САН, которые целесообразно включать в план рутинного приема женщины у гинеколога, онколога и других смежных специалистов.

В связи со значительным отрицательным влиянием ВВА на все сферы жизни пациенток гинекологического и онкогинекологического профилей внедрение персонализированных программ комплексной активной реабилитации с момента постановки диагноза в ведении таких пациенток представляется необходимым и эффективным. Однако вопрос официального внедрения программ комплексной активной реабилитации с применением междисциплинарного подхода на уровне системы здравоохранения РФ все еще остается открытым и требует дальнейших исследований и организационных решений.

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

- Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, et al. From menarche to menopause: trends among US Women born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol.* 2006;164(10):1003-11. DOI:10.1093/aje/kwj282
- Dratva J, Gómez Real F, Schindler C, et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause.* 2009;16(2):385-94. DOI:10.1097/gme.0b013e31818aefef
- Клинические рекомендации: менопауза и климактерическое состояние у женщины. Российское общество акушеров-гинекологов, 2021 [Klinicheskie rekomendatsii: menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, 2021 (in Russian)].
- Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric.* 2014;17(5):557-63. DOI:10.1097/GME.0000000000000329
- Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2019;13(3):227-38 [Makatsariia AD, Blinov DV, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. Lechenie estriolom vul'vovaginal'noi atrofii v postmenopauze: obnovlenie nauchnykh dannykh 2014–2018 g. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiia.* 2019;13(3):227-38 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2019.13.227-238
- Ермакова Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения. *Медицинский совет.* 2019;(13):106-11 [Ermakova EI. Genitourinary menopausal'nyi sindrom: diagnostika i printsipy lecheniia. *Meditsinskii sovet.* 2019;(13):106-11 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2019-13-106-111
- Аполихина И.А., Горбунова Е.А. Клинико-морфологические аспекты вульвовагинальной атрофии. *Медицинский совет.* 2014;(9):110-17 [Apolikhina IA, Gorbunova EA. Kliniko-morfologicheskie aspekty vul'vovaginal'noi atrofii. *Meditsinskii sovet.* 2014;(9):110-17 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-9-110-117
- Глазунова А.В., Юренева С.В. Распространенность вульвовагинальной атрофии и ее влияние на качество жизни женщин. Вопросы терминологии и безопасности локальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология.* 2014;(11):29-33 [Glazunova AV, Iureneva SV. Rasprostranennost' vul'vovaginal'noi atrofii i ee vliianie na kachestvo zhizni zhenshchin. Voprosy terminologii i bezopasnosti lokal'noi gormonal'noi terapii. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2014;(11):29-33 (in Russian)].
- Власина А.Ю., Идрисова Л.Э., Солопова А.Г., и др. Реабилитация онкогинекологических больных после противоопухолевой терапии: пути решения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(1):44-55 [Vlasina AYu, Idrisova LE, Solopova AG, et al. Reabilitatsiia onkoginekologicheskikh bol'nykh posle protivopukholevoi terapii: puti resheniia. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiia.* 2020;14(1):44-55 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2020.14.1.44-55
- Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Идрисова Л.Э., Сдвижков А.М. Реабилитация онкогинекологических больных. Взгляд на проблему. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2015;4:46-54 [Solopova AG, Tabakman IuYu, Idrisova LE, Sdvizhkov AM. Reabilitatsiia onkoginekologicheskikh bol'nykh. Vzgljad na problemu. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiia.* 2015;4:46-54 (in Russian)].
- Freedman MA. Perceptions of dyspareunia in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: findings from the REVIVE survey. *Womens Health (Lond).* 2014;10(4):445-54. DOI:10.2217/whe.14.29
- Nappi RE, Palacios S, Panay N, et al. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric.* 2016;19(2):188-97. DOI:10.3109/13697137.2015.1107039
- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):87-94. DOI:10.4065/mcp.2009.0413

14. Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(3):476-91. DOI:10.1097/GRF.0000000000000126
15. Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Е., Шабалова О.В. Альтернативная и комPLEMENTАРная терапия менопаузальных расстройств после радикального лечения рака молочной железы. *Акушерство и гинекология.* 2021;(5):72-8 [Iakushevskaja OV, Iureneva SV, Protasova AE, Shabalova OV. Alternativnaia i komplementarnaia terapiia menopauzal'nykh rasstroivst posle radikal'nogo lecheniia raka molochnoi zhelezy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;(5):72-8 (in Russian)].
16. Kim SI, Lee Y, Lim MC, et al. Quality of life and sexuality comparison between sexually active ovarian cancer survivors and healthy women. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(2):148-54. DOI:10.3802/jgo.2015.26.2.148
17. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Ампилогова Д.М., и др. Депрессия у женщин в менопаузе: организация междисциплинарного подхода в лечении и перспективы реабилитации. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(6):738-54 [Blinov DV, Akarachkova ES, Ampilogova DM, et al. Depressiia u zhenshchin v menopauze: organizatsiia mezhdistsiplinarnogo podkhoda v lechenii i perspektivy reabilitatsii. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiia.* 2021;15(6):738-54 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.280
18. Bonomi AE, Cella DD, Hahn EA, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res.* 1996;5:309-20. DOI:10.1007/BF00433915
19. Власина А.Ю., Солопова А.Г., Сон Е.А., и др. Психоэмоциональное благополучие и сексуальная функция больных пограничными опухолями яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(5):551-67 [Vlasina AYU, Solopova AG, Son EA, et al. Psycho-emotional well-being and sexual function of patients with borderline ovarian tumors. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(5):551-67 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.147
20. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther.* 2005;31(1):1-20. DOI:10.1080/00926230590475206
21. Greimel E, Bottomley A, Cull A, et al. EORTC Quality of Life Group and the Quality of Life Unit An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-OV28) in assessing the quality of life of patients with ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2003;39(10):1402-8. DOI:10.1016/s0959-8049(03)00307-1
22. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric.* 2013;16(3):305-12. DOI:10.3109/13697137.2012.756466
23. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016;19(2):151-61. DOI:10.3109/13697137.2015.1124259
24. Herbenick D, Reece M, Hensel D, et al. Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. *J Sex Med.* 2011;8(1):202-12. DOI:10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x
25. Berging EW. Oestriol receptor interactions: their biological importance and therapeutic implications. *Acta Endocrinol.* 1980;233:9-16.
26. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016;23(3):243-56. DOI:10.1097/GME.0000000000000571
27. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, et al. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause.* 2018;25(7):837-47. DOI:10.1097/GME.0000000000001138
28. Apperloo M, Midden M, van der Stege J, et al. Vaginal application of testosterone: A study on pharmacokinetics and the sexual response in healthy volunteers. *J Sex Med.* 2006;3(3):541-9. DOI:10.1111/j.1743-6109.2006.00212.x
29. Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, et al. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach. *Int J Womens Health.* 2014;6:47-57. DOI:10.2147/IJWH.S38342
30. Cui Y, Zong H, Yan H, et al. The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014;11(2):487-97. DOI:10.1111/jsm.12377
31. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, et al. The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23(2):151-60. DOI:10.1097/LGT.0000000000000462
32. Seland M, Skrede K, Lindemann K, et al. Distress, problems and unmet rehabilitation needs after treatment for gynecological cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(3):313-22. DOI:10.1111/aogs.14310
33. Weare K. Rehabilitation after gynecological cancer treatment. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(Suppl. 2):S164-6. DOI:10.1016/j.ijgo.2015.06.015
34. Verrilli L, Esposito-Smith M, Williams M. Sexual Health and Function in Menopause and Beyond. In: Brown HW, Williams M, Schrager S. (eds.) *Challenges in Older Women's Health.* Springer, Cham, 2021. DOI:10.1007/978-3-030-59058-1_12
35. Donnelly CM, Lowe-Strong A, Rankin JP, et al. A focus group study exploring gynecological cancer survivors' experiences and perceptions of participating in a RCT testing the efficacy of a home-based physical activity intervention. *Support Care Cancer.* 2013;21(6):1697-708. DOI:10.1007/s00520-012-1716-0
36. Блбулян Т.А., Солопова А.Г., Иванов А.Е., Куркина Е.И. Влияние послеоперационной реабилитации на качество жизни больных раком вульвы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(4):415-25 [Blbulian TA, Solopova AG, Ivanov AE, Kurkina EI. Vliianie posleoperatsionnoi reabilitatsii na kachestvo zhizni bol'nykh rakom vul'vy. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiia.* 2020;14(4):415-25 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.156
37. Солопова А.Г., Идрисова Л.Э., Макацария А.Д., и др. Мультидисциплинарный подход к медицинской реабилитации онкогинекологических больных. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2017;11(4):57-67 [Solopova AG, Idrisova LE, Makatsariia AD, et al. Mul'tidistsiplinarnyi podkhod k meditsinskoi reabilitatsii onkoginekologicheskikh bol'nykh. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiia.* 2017;11(4):57-67 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2017.11.4.057-067
38. Блинов Д.В., Солопова А.Г., Плутницкий А.Н., и др. Организация здравоохранения в сфере реабилитации пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022;15(1):119-30 [Blinov DV, Solopova AG, Plutnitskiy AN, et al. nemnoho uvelichit' probely, dlya orientira: Strengthening health care to provide rehabilitation services for women with cancer diseases of the reproductive system. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2022;15(1):119-30 (in Russian)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.132

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², О.Ф. Пойманова¹, И.А. Муллина¹

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

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

Аннотация

Эндометриальный полип (ЭП) – частая случайная находка при гистероскопии у бессимптомных пациенток. К настоящему времени патогенез ЭП до конца не раскрыт, что затрудняет первичную и вторичную профилактику ЭП, их таргетную терапию. Это обстоятельство определило направленность нашей работы. Нами выполнен поиск научных публикаций в базах данных Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed (MEDLINE), eLIBRARY по ключевым словам «polyps»/«полипы», «endometrial polyps»/«полипы эндометрия», «pathogenesis»/«патогенез», «reproductive age»/«репродуктивный возраст», «recidive»/«рецидив» за 2012–2022 гг. Анализ данных литературы позволил сделать вывод, что в патогенезе ЭП, вероятнее всего, задействован не один, а несколько механизмов, как эстроген-опосредованных (гиперэстрогения, в том числе на фоне нарушенной рецепции и дефицита прогестерона), так и негормональных (воспалительных, иммунных, генетических факторов, неангиогенеза). По-видимому, гормональные и негормональные факторы приводят к нарушению нормальных циклических изменений эндометрия в течение менструального цикла, нарушают баланс и динамику процессов пролиферации и апоптоза, инициируют неангиогенез, что служит разрешающим механизмом полипообразования, персистенции ЭП и их рецидивирования после оперативного удаления. Целью нашей работы было проанализировать и обобщить накопленные к настоящему времени научные данные о механизмах патогенеза ЭП у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: полипы, эндометрий, патогенез, репродуктивный возраст, рецидивы, гиперэстрогения, иммунные нарушения, обзор

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Пойманова О.Ф., Муллина И.А. Механизмы патогенеза эндометриальных полипов у женщин репродуктивного возраста. Обзор литературы. Гинекология. 2022;24(4):246–250. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201807

REVIEW

Pathogenesis mechanisms of endometrial polyps in women of reproductive age: a literature review

Mekan R. Orazov^{✉1}, Liudmila M. Mikhaleva², Olga F. Poymanova¹, Irina A. Mullina¹

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Endometrial polyp (EP) is a frequent incidental finding during hysteroscopy in asymptomatic patients. To date, the pathogenesis of EPs has not been fully disclosed, which challenges the primary and secondary prevention of EPs and their targeted therapy. It determined the focus of our work. We searched for scientific publications in Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed (MEDLINE), eLIBRARY using the keywords "polyps", "endometrial polyps", "pathogenesis", "reproductive age", "recidive" for 2012–2022. Analysis of the literature data allowed us to conclude that ES pathogenesis most likely involves several mechanisms, both estrogen-mediated (hyperestrogenism, including related to impaired progesterone reception and deficiency) and non-hormonal (inflammatory, immune, genetic factors, neoangiogenesis). Hormonal and non-hormonal factors disturb normal cyclic changes of the endometrium during the menstrual cycle, alter the balance and dynamics of proliferation and apoptosis, and initiate neoangiogenesis that serves as a resolving mechanism of polyposis formation, persistence of ES, and their recurrence after surgical removal. The objective of our study was to analyze and summarize the scientific data available on the mechanisms of ES pathogenesis in women of reproductive age.

Keywords: polyps, endometrium, pathogenesis, reproductive age, recurrence, hyperestrogenism, immune disorders, review

For citation: Orazov MR, Mikhaleva LM, Poymanova OF, Mullina IA. Pathogenesis mechanisms of endometrial polyps in women of reproductive age: a literature review. Gynecology. 2022;24(4):246–250. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201807

Информация об авторах / Information about the authors

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

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0003-2052-914X

Пойманова Ольга Федоровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-2150-7818

Муллина Ирина Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-5773-6399

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

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Petrovsky National Research Centre of Surgery. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Olga F. Poymanova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-2150-7818

Irina A. Mullina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-5773-6399

Определение и актуальность проблемы

Эндометриальный полип (ЭП) – это опухолевидное доброкачественное образование, исходящее из базального слоя эндометрия и не имеющее признаков истинного опухолевого роста. Распространенность ЭП, по данным литературы, в среднем составляет 7,8%, при этом отмечен рост заболеваемости с увеличением возраста [1–5]. В 1–3% наблюдений ЭП становится причиной рака эндометрия с повышением риска малигнизации в постменопаузе до 4,9% [6–10].

ЭП служит одной из наиболее частых причин аномального маточного кровотечения у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста [4, 5, 11]. Помимо кровотечения ЭП в репродуктивном возрасте клинически может манифестировать невынашиванием, бесплодием, а также тазовой болью [3, 12]. Однако большинство пациенток (до 82%), у которых ЭП подтвержден гистологически, никаких жалоб не предъявляют [3, 5].

Отличительной особенностью ЭП считают высокую частоту рецидивирования, что обуславливает необходимость повторных хирургических вмешательств, которые, в свою очередь, снижают качество жизни, ассоциированы с повреждением эндометрия и последующим формированием синехий у женщин репродуктивного возраста. У части пациенток (до 25%) ЭП могут спонтанно регрессировать в течение 1 года наблюдения [5, 13]. Однако, по данным М. Wong и соавт. (2017 г.), полная регрессия полипов без лечения в течение среднего периода наблюдения 28 мес (от 9 до 56 мес) подтверждена только у 7/112 (6,3%) женщин [14]. Авторы отметили тенденцию к спонтанной регрессии полипов у пациенток в пременопаузе, но это не достигло статистической значимости.

Несмотря на многие годы изучения этого патологического состояния, его механизмы до конца не раскрыты, что затрудняет диагностику ЭП и делает невозможной таргетную терапию [4, 5, 15].

Поиск научной информации

Нами выполнен поиск научных публикаций в базах данных Cochrane Library, ScienceDirect, PubMed (MEDLINE), eLIBRARY по ключевым словам «polyps»/«полипы», «endometrial polyps»/«полипы эндометрия», «pathogenesis»/«патогенез», «reproductive age»/«репродуктивный возраст», «recidive»/«рецидив» за 2012–2022 гг.

Обсуждение

К настоящему времени предложено несколько теорий, объясняющих механизм полипообразования на эндометрии. Формирование ЭП может быть опосредовано эстрогензависимыми и неэстрогензависимыми механизмами, при этом патогенез развития ЭП связан с одним из этих механизмов или с ними обоими [16]. Важную патогенетическую роль в формировании ЭП сегодня отводят дисгормональному, генетическому, инфекционно-воспалительному, иммунному факторам, а также неоангиогенезу. В том или ином сочетании перечисленные механизмы препятствуют нормальным циклическим изменениям эндометрия в течение менструального цикла, нарушают баланс и динамику процессов пролиферации и апоптоза, ангиогенеза.

Очевидно, что формированию ЭП и его рецидиву предшествует период сохраняющегося дисбаланса между пролиферацией и апоптозом – процессами, которые динамично регулируют циклические изменения эндометрия в течение менструального цикла. В связи с этим наиболее популярной теорией патогенеза ЭП считают избыточную эстрогеновую стимуляцию (в результате гиперэстрогемии и/или усиленной рецепции гормона) при сниженной чувствительности

рецепторов к прогестерону в полипах. Повышение эстрогеновых влияний влечет за собой нарушение процессов циклического апоптоза в эндометрии во время менструального цикла и повышение риска гиперпролиферативных процессов, в том числе риска развития ЭП [17]. ЭП содержат как эстрогеновые (ER), так и прогестероновые (PR) рецепторы, причем экспрессия и тех и других в железистых клетках полипов по сравнению с нормальным эндометрием возрастает, а в стромальных клетках, напротив, снижается. Эти изменения рецепции поддерживают избыточную митотическую активность и препятствуют децидуальным изменениям стромы полипа [18, 19].

Согласно выводам А.С. Иванова и соавт. (2020 г.) формирование ЭП у женщин репродуктивного возраста чаще происходит на фоне имеющейся железистой гиперплазии эндометрия (64,6%). Это косвенно подтверждает наиболее вероятную роль нарушений гормонального баланса глюкокортикоидов в патогенезе железистых и железистофиброзных полипов [17].

О механизме нарушения процессов пролиферации и апоптоза свидетельствует изменение значений маркеров пролиферации, дифференцировки и апоптоза, таких как Bcl-2 (ингибитор апоптоза), белка Ki-67 (маркер пролиферации и митотической активности клеток), но однозначных результатов не получено [20–24]. По данным L. Taylor и соавт., [20] в пролиферативную фазу и в железистых и стромальных клетках ЭП значимо возрастает экспрессия Bcl-2 по сравнению с нормальным эндометрием; такое изменение не подтверждено в секреторной фазе ни в одном из полипов [21]. Локальное повышение уровня экспрессии Bcl-2 в ЭП может коррелировать с нарушением циклических изменений апоптотической активности в течение менструального цикла. Другим подтверждением участия гормонального механизма в патогенезе ЭП служит связь возникновения ЭП с лечением ER+ рака молочной железы тамоксифеном: распространенность ЭП в этой группе пациенток варьирует от 13 до 30%, повышаясь в постменопаузе [6]. Тамоксифен ингибирует рост злокачественных клеток в тканях молочной железы, вступая в конкурентный антагонизм в отношении ER с эндогенным эстрогеном, но в эндометрии это лекарственное вещество оказывает противоположное влияние и выступает агонистом эстрогена [6, 25]. Однако, несмотря на популярность теории об эстрогензависимом механизме формирования ЭП, данных, позволяющих рассматривать его в качестве основного и единственного в патогенезе ЭП, недостаточно [26].

Другим возможным патогенетическим механизмом развития ПЭ считают неоангиогенез [27]. Ангиогенез – это процесс, при котором происходит пролиферация и миграция клеток эндотелия под действием индуцирующих факторов, в результате чего из первичной капиллярной сети образуются новые кровеносные сосуды. О высоком потенциале пролиферации эндотелия свидетельствует увеличение интенсивности экспрессии ведущих активаторов неоангиогенеза – васкулоэндотелиального фактора роста А (VEGF-A) и CD105 (кластер дифференцировки – cluster of differentiation – популяции Т-лимфоцитов) [28, 29]. Косвенно на активность ангиогенеза указывает микрососудистая плотность (число сосудов) и повышение уровня маркера CD34, который экспрессируется в эндотелии любых сосудов (как новообразованных, так и ранее существовавших) [30]. В пользу гипотезы о неоангиогенезе как механизме формирования ЭП можно отнести и тот факт, что морфологическая основа ЭП – его сосудистая ножка – представляет собой «клубок» крупных кровеносных сосудов. И.А. Иванов и соавт. обнаружили маркеры повышенной активности неоангиогенеза (высокая экспрессия CD34, CD105 и VEGF-A) в ЭП, на основании чего пришли к заключению,

что неоангиогенез может быть важным механизмом развития данного заболевания. В качестве одной из причин усиления ангиогенеза авторы рассматривают хронический эндометрит (ХЭ), при котором экспрессия VEGF-A также возрастает, что усугубляет структурные изменения сосудов [27].

Важная патогенетическая роль в формировании ЭП, вероятно, принадлежит воспалению. Его считают ключевым механизмом физиологических репродуктивных процессов (таких как менструация, овуляция, имплантация и беременность), защитных механизмов, связанных с биологической реакцией на нарушение гомеостаза тканей, и патологических состояний, вызывающих повреждение тканей и развитие заболевания. В нормальной эндометрии установлен тонкий баланс про- и противовоспалительных механизмов. При его нарушении возникает воспаление – инфекционное или асептическое, а в зависимости от характера и стойкости причинного фактора – преходящее, повторяющееся или стойкое. Воспалительную реакцию в эндометрии могут вызвать не только микробные патогены, но и механическая травма, ишемия, гипоксия, токсические, раздражающие, метаболические и аллергенные агенты [26, 31]. Они запускают иммунные реакции, выброс цитокинов и иммунокомпетентных клеток, что приводит к активации каскада сосудистых и иммунных изменений, воспалительной альтерации тканей. Результатом такого повреждения становится избыточная пролиферация фибрина и кровеносных сосудов в период восстановления слизистой оболочки, что инициирует метаплазию и, возможно, рост новообразования [32]. Таким образом, независимо от причинного фактора, при активации провоспалительных реакций в слизистой оболочке матки (например, при ХЭ) происходит сбой процессов пролиферации и апоптоза, кроме того, воспаление инициирует неоангиогенез и рост тканей.

В последние годы завершилось несколько исследований, в которых изучали корреляцию между ЭП и ХЭ. Их результаты продемонстрировали повышенную экспрессию при ЭП трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [8, 9, 33] – важных провоспалительных медиаторов, выявленных при многих хронических воспалительных заболеваниях; а VEGF, как указано выше, также задействован в процессах ангиогенеза.

A. Drizi и соавт. (2020 г.) рассматривают в основе ЭП концепцию нарушенного воспалительного состояния эндометрия, обусловленного как инфекционными, так и неинфекционными факторами [26]. Авторы сообщили, что противовоспалительные схемы для коррекции воспаления эндометрия способствуют излечению патологических состояний, в том числе и ЭП.

A. Vitagliano и соавт. в своем метаанализе, включившем результаты 8 обсервационных исследований ($n=3225$), обобщили накопленные данные о возможной патогенетической связи между этими состояниями [34]. По итогам анализа ХЭ подтвержден у 51% женщин с ЭП (95% доверительный интервал – ДИ 27,24–75,13), при этом суммарная доля CD138+ ЭП среди общего числа участниц составила 70,73% (95% ДИ 55,73–83,68). У пациенток с ЭП распространенность ХЭ оказалась выше, чем среди женщин без ЭП (отношение шансов – ОШ 3,07; 95% ДИ 1,59–5,95), а пациентки с 3 ЭП и больше имели более высокую распространенность ХЭ, чем женщины с 1 ЭП (ОШ 3,43; 95% ДИ 1,83–6,46) [34]. Однако в этот метаанализ включали пациенток в пременопаузе. Литературных данных о подобной корреляции в репродуктивном возрасте нам не встретилось.

F. Carvalho и соавт. обнаружили связь между эндометритом и сосудистыми изменениями, а также между обоими этими факторами и ЭП. Изучив когорту бессимптомных женщин

с бесплодием ($n=435$), авторы подтвердили признаки эндометрита, сосудистых изменений и полипов у 176 (40,5%), 168 (38,6%) и 102 (23,4%) участниц соответственно [35]. Исследователи сообщили о значимой связи между эндометритом, сосудистыми изменениями и ЭП: чаще всего обнаруживали гиалиновое утолщение сосудов (70%), морфологически сходное с толстостенными сосудами полипов. Полипы оказались связаны с эндометритом в 27% наблюдений, а при наличии сосудистых изменений (14%) во всех полипах одновременно гистологически подтверждали признаки воспаления. В заключении специалисты предположили, что сосудистая составляющая полипов может формироваться в результате прогрессирования сосудистых изменений, связанных с эндометритом.

Как указано выше, воспалительные изменения в слизистой оболочке матки индуцируют местные иммунные нарушения и вызывают иммунный дисбаланс, что морфологически выражается инфильтрацией эндометрия тучными клетками, избыточной секрецией фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (IL)-1 β , -6 и -23, активацией Th17-ответов и др. С одной стороны, иммунный дисбаланс усугубляет воспаление, с другой – нарушает столь важный динамический процесс пролиферации и апоптоза [36–40]. Так, Y. Zhu и соавт. изучали, как макрофаги могут усугублять Th17-ответы у пациенток с рецидивирующими ЭП [40]. Авторы обнаружили, что у женщин с симптоматическими ЭП значительно повышен уровень активации моноцитов по сравнению с таковым в контрольной группе без ЭП. Циркулирующие моноциты секретировали более высокие уровни ФНО- α , IL-1 β , -6 и -23 непосредственно *ex vivo* и при стимуляции липополисахаридами. Кроме того, присутствие активированных моноцитов значительно увеличивало интенсивность секреции IL-17. Авторы обратили внимание, что моноциты, полученные из материала пациенток с ЭП, значительно более активны в стимулировании дифференцировки Th17 из нативных CD4+ T-клеток, чем в группе контроля. Также установлено, что опосредованная моноцитами дифференцировка Th17 требует усиления секреции ФНО- α , IL-1 β и IL-6. Результаты этого исследования продемонстрировали, что активированные моноциты поддерживают воспалительный паттерн у пациенток с ЭП.

Интересную особенность установили E. Cicinelli и соавт. [41]. Опираясь на обнаруженную ранее связь между ХЭ и ЭП, они заметили, что CD138+ ЭП имеют более высокую частоту сосуществования с ХЭ, чем CD138- ЭП. Однако пока остается неясным, что первично: полипы возникают на фоне имеющегося хронического воспаления, или воспаление с полипа распространяется на окружающие его ткани нормальной эндометрия, провоцируя развитие ХЭ.

Существует гипотеза, что в формировании ЭП могут быть «повинны» генетические нарушения. Ранее была исследована активность гена *LIN28B*, кодирующего синтез РНК-связывающего белка LIN28B. В отличие от LIN28A, LIN28B играет ключевую роль в регуляции пролиферации плоскоклеточных клеток эндометрия (через ось LIN28b/let-7) [38]. Показано, что полиморфизмы гена *LIN28B* коррелируют с ростом риска рецидива некоторых гиперпластических заболеваний. M. Lu и соавт. изучили полиморфизмы гена *LIN28B* у женщин с первичными ЭП и не обнаружили корреляции [42]. Недавно опубликованы результаты исследования тех же авторов, которые предположили, что раз эти генетические варианты ассоциированы с другими гиперпластическими процессами, то они могут быть связаны и с повышением риска послеоперационных рецидивов ЭП [42]. Группу исследования составила 351 женщина репродуктивного возраста после гистероскопической полипэктомии. Исследователи генотипировали 2 распространенных полиморфизма гена

LIN28B (rs369065 C>T и rs314280 A>G) и проанализировали их ассоциации с риском послеоперационного рецидива. Согласно полученным результатам носители генотипа rs369065 TT имели повышенный риск рецидива полипа (отношение рисков – ОР 1,883, 95% ДИ 1,033–3,434) и более короткий период до его возникновения (медиана времени 352 дня против 342 дней) по сравнению с генотипом CC/CT. При этом повышенный риск рецидива ЭП, связанный с генотипом rs369065 TT, оказался более выражен у женщин старше 33 лет (ОР 2,597, 95% ДИ 1,037–6,505), имевших 1 полип (ОР 2,545, 95% ДИ 1,059–6,113) и полипы меньшего размера (меньше 12 мм; ОР 2,708, 95% ДИ 1,042–7,043). Авторы предположили, что генотип rs369065 TT гена *LIN28B* связан с повышенным риском послеоперационного рецидива у пациенток с ЭП, в особенности у женщин с меньшим числом полипов и их меньшими размерами [42].

Основываясь на результатах многих исследований, эксперты склоняются к мысли, что формирование ЭП опосредовано несколькими механизмами (изолированными или их комбинацией), при этом выраженность взаимосвязи между ЭП и ХЭ может меняться в зависимости от ведущей причины заболевания эндометрия [36, 43]. В качестве фактора рецидивирования указывают персистенцию тех же патологических изменений, которые инициировали первичное полипообразование. Механизмы, определяющие характер течения ЭП (клинически выраженное или бессимптомное), малоизучены и противоречивы: в литературе описана возможная связь аномального маточного кровотечения с хроническим воспалением, тромбозами, ишемическим некрозом капилляров, микроэрозиями, а также с патологическим неоангиогенезом [15, 27].

Заключение

Распространенность ЭП зависит от изучаемой популяции, а рост заболеваемости и малигнизации коррелирует с увеличением возраста. Для полипов характерна высокая вероятность рецидивирования, но у небольшого числа пациенток ЭП спонтанно регрессируют. ЭП служат одной из наиболее частых причин аномального маточного кровотечения у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, но у большинства пациенток протекают бессимптомно. В патогенезе полипов, вероятнее всего, задействован не один, а несколько механизмов, как эстроген-опосредованных (гиперэстрогения, в том числе на фоне нарушенной рецепции и дефицита прогестерона), так и негормональных (воспалительных, иммунных, генетических факторов, неоангиогенеза). В настоящее время к важнейшим патогенетическим факторам развития ЭП относят избыточную эстрогеновую стимуляцию, воспаление, неоангиогенез, иммунный дисбаланс. Предполагают, что гормональные и негормональные факторы приводят к нарушению нормальных циклических изменений эндометрия в течение менструального цикла, нарушают баланс и динамику процессов пролиферации и апоптоза и/или неоангиогенеза, что служит разрешающим механизмом полипообразования, персистенции ЭП и их рецидивов. Однако точного ответа на вопрос о патогенетическом механизме формирования ЭП в настоящее время все еще нет.

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 авто-

ры 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. М.Р. Оразов – разработка концепции, утверждение окончательного варианта статьи; Л.М. Михалева – разработка концепции, анализ полученных данных; О.Ф. Пойманова – получение данных для анализа, написание текста статьи; И.А. Муллина – обзор публикаций, перевод на английский язык.

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. MR Orazov – development of the concept, approval of the final version of the article; LM Mikhaleva – development of the concept, analysis of the data obtained; OF Poimanova – obtaining data for analysis, writing an article; IA Mullina – review of article publications, translation into English.

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. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017;43:7-16. DOI:10.1016/j.ijisu.2017.05.012
2. de Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):639-43. DOI:10.1007/s00404-015-3854-3
3. Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? *Obstet Gynecol Sci*. 2021;64(1):114-21. DOI:10.5468/ogs.20242
4. Sheng KK, Lyons SD. To treat or not to treat? An evidence-based practice guide for the management of endometrial polyps. *Climacteric*. 2020;23(4):336-42. DOI:10.1080/13697137.2020.1742107
5. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(1):3-10. DOI:10.1016/j.jmig.2011.09.003
6. Unal B, Doğan S, Karaveli FŞ, et al. Giant Endometrial Polyp in a Postmenopausal Woman without Hormone/Drug Use and Vaginal Bleeding. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:518398. DOI:10.1155/2014/518398
7. Zhang H, He X, Tian W, et al. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(4):618-27. DOI:10.1016/j.jmig.2018.10.024
8. Haque M, Mneimneh W. Endometrial polyp. *PathologyOutlines.com*, 2018. Available at: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendopolyp.html>. Accessed: 12.08.2022.
9. Szeszko Ł, Oszukowski P, Kisiel A, et al. Histopathological results analysis in women undergoing hysteroscopic procedures due to endometrial polyps. *Health Problems of Civilization*. 2019;13(2):99-103. DOI:10.5114/hpc.2019.81340
10. Uglietti A, Buggio L, Farella M, et al. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;237:48-56. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.04.009
11. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.03.017
12. Багдасарян Л.Ю., Пономарев В.В., Карахалис Л.Ю., и др. Факторы, влияющие на развитие полипов эндометрия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):25-8 [Bagdasaryan LYu,

- Ponomarev VV, Karakhalis LYU, et al. Factors influencing the development of endometrial polyps. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):25-8 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2018-25-2-25-28
13. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(4):465-71. DOI:10.1016/j.jmig.2009.04.005
14. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V, et al. The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod*. 2017;32(2):340-5. DOI:10.1093/humrep/dew307
15. Кулигин А.В., Астафьева Е.В., Самсонова А.И., Кочедяева Т.Д. Патологические основы аномальных маточных кровотечений. *Клиническая патофизиология*. 2021;27(4):27-34 [Kuligin AV, Astafieva EV, Samsonova AI, Kochedaeva TD. Pathophysiological basics of abnormal uterine bleeding. *Clinical Pathophysiology*. 2021;27(4):27-34 (in Russian)].
16. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, et al. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(1):5-22.
17. Иванов А.С., Гребнева В.В. Эндометриальный полип. Вопросы этиологии и патогенеза. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;2(S1):75-7 [Ivanov AS, Grebneva VV. Endometrial polyps. Questions of etiology and pathogenesis. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;2(S1):75-7 (in Russian)]. DOI:10.17816/rmmar43357
18. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(3):300-3. DOI:10.1016/j.jmig.2006.10.022
19. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol*. 1996;15(4):345-8. DOI:10.1097/00004347-199610000-00007
20. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG*. 2003;110(9):794-8.
21. Mourits MJE, Hollema H, De Vries EG, et al. Apoptosis and apoptosis-associated parameters in relation to tamoxifen exposure in postmenopausal endometrium. *Hum Pathol*. 2002;33(3):341-6. DOI:10.1053/hupa.2002.32226
22. Altaner S, Gucer F, Tokatli F, et al. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with postmenopausal polyps. *Onkologie*. 2006;29(8-9):376-80. DOI:10.1159/000094443
23. Antunes A Jr, Andrade LA, Pinto GA, et al. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxygenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? *Anal Quant Cytopathol Histopathol*. 2012;34(5):264-72.
24. Atak Z, Turhan EI, Rahimli Ocakoglu S, Uyaniklar OO. Symptom-related Ki-67 expression in endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;272:139-43. DOI:10.1016/j.ejogrb.2022.03.022
25. Moskalewicz A, Di Tomaso A, Kachura JJ, et al. Gynecologic Symptoms among Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients on Oral Endocrine Therapy: A Cross-Sectional Study. *Curr Oncol*. 2022;29(3):1813-27. DOI:10.3390/curroncol29030149
26. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendaal B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):90-100. DOI:10.5114/pm.2020.97863
27. Иванов И.А., Асатурова А.В., Чернуха Г.Е., и др. Роль патологического неангиогенеза в формировании полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2019;8(2):28-34 [Ivanov IA, Asaturova AV, Chernukha GE, et al. The role of pathological angiogenesis in endometrial polyp pathogenesis and abnormal uterine bleeding. *Clin exp morphology*. 2019;8(2):28-34 (in Russian)]. DOI:10.31088/2226-5988-2019-30-2-28-34
28. Li L, Zhong L, Tang C, et al. CD105: tumor diagnosis, prognostic marker and future tumor therapeutic target. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(8):1447-58. DOI:10.1007/s12094-022-02792-0
29. Yao T, Chen H, Wang R, et al. Thiol-ene conjugation of VEGF peptide to electrospun scaffolds as potential application for angiogenesis. *Bioact Mater*. 2022;20:306-17. DOI:10.1016/j.bioactmat.2022.05.029
30. Son JA, Lee SK, Park J, et al. Platyocodin D Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Angiogenesis by Blocking the Activation of Mitogen-Activated Protein Kinases and the Production of Interleukin-8. *Am J Chin Med*. 2022;1-17. DOI:10.1142/S0192415X22500690
31. Chen L, Deng H, Cui H, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204-18. DOI:10.18632/oncotarget.23208
32. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:2050312119848247. DOI:10.1177/2050312119848247
33. Zakrzewski PK. Canonical TGFβ Signaling and Its Contribution to Endometrial Cancer Development and Progression-Underestimated Target of Anticancer Strategies. *J Clin Med*. 2021;10(17):3900. DOI:10.3390/jcm10173900
34. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, et al. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2182. DOI:10.3390/diagnostics11122182
35. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):152-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.05.012
36. Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S, et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2016;22(4):497-515. DOI:10.1093/humupd/dmw004
37. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(5):564-91. DOI:10.1093/humupd/dmz018
38. Wu J, Feng X, Du Y, et al. β-catenin/LIN28B promotes the proliferation of human choriocarcinoma cells via Let-7a repression. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2019;51(5):455-62. DOI:10.1093/abbs/gmz027
39. Li XH, Lu MY, Li YJ, et al. Circulating PD1+Vδ1+γδ T Cell Predicts Fertility in Endometrial Polyp Patients of Reproductive-Age. *Front Immunol*. 2021;12:639221. DOI:10.3389/fimmu.2021.639221
40. Zhu Y, Liu Z, Du M, et al. Macrophages in patients with recurrent endometrial polyps could exacerbate Th17 responses. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(11):1128-34. DOI:10.1111/1440-1681.12994
41. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic Endometritis, a Common Disease Hidden Behind Endometrial Polyps in Premenopausal Women: First Evidence From a Case-Control Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(7):1346-50. DOI:10.1016/j.jmig.2019.01.012
42. Lu MY, Li XH, Niu JL, Liu B. LIN28B Polymorphisms Confer a Higher Postoperative Recurrence Risk in Reproductive-Age Women with Endometrial Polyps. *Dis Markers*. 2022;2022:4824357. DOI:10.1155/2022/4824357
43. Nomiya M, Yamasaki F, Tokunaga M, et al. Endometrial polyps with increased plasma cells are associated with chronic endometritis in infertility patients: Hysteroscopic findings and post-polypectomy pregnancy rates. *Reprod Med Biol*. 2021;20(4):494-504. DOI:10.1002/rmb2.12394

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022

Пролонгированная гормональная контрацепция: современные научно-практические аспекты

Н.В. Аганезова[✉], С.С. Аганезов

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

Аннотация

В обзоре представлены сведения о демографических процессах в России, об актуальности использования высокоэффективных средств защиты от нежелательной беременности с целью профилактики искусственных абортов. Приведены данные об имплантате с этоногестролом (68 мг) – инновационном одностержневом подкожном импланте, варианте длительно действующей обратимой контрацепции, с высокой контрацептивной эффективностью (индекс Перля 0,05), идентичной при идеальном и типичном применении средства. Проанализированы результаты исследований, в которых отражены данные о благоприятном профиле безопасности имплантата с этоногестролом с отсутствием какого-либо существенного влияния на риски тромботических осложнений, метаболические процессы, развитие депрессии, минеральную плотность костной ткани, характеристики репродуктивной функции после прекращения использования средства. Приведены сведения о возможных побочных эффектах в виде изменения характеристик менструальных кровотечений, незначительной прибавки массы тела, сопоставимой с естественным нарастанием данного показателя у взрослого человека при увеличении возраста. Подчеркнута важность квалифицированного консультирования пациенток перед выбором и в процессе использования имплантата с этоногестролом.

Ключевые слова: контрацепция, импланты, этоногестрол, длительно действующая обратимая контрацепция, Implanon, Implanon NKST

Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Пролонгированная гормональная контрацепция: современные научно-практические аспекты. Гинекология. 2022;24(4):252–260. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201823

REVIEW

Prolonged hormonal contraception: current research and practice: A review

Natalia V. Aganezova[✉], Sergey S. Aganezov

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

Abstract

This review presents information on demographic processes in Russia and the relevance of highly effective contraception for the prevention of artificial abortion. We present data on the etonogestrel implant (68 mg), an innovative single-stranded subcutaneous implant, a long-acting reversible contraceptive option with high efficacy (Pearl index 0.05) with optimal and typical use of the product. We analyzed the results of the studies that showed a favorable safety profile of the etonogestrel implant with no significant effect on the risks of thrombotic events, metabolic processes, depression incidence, bone mineral density, and characteristics of reproductive function after discontinuation of the drug. The article presents data on possible side effects in the form of changes in the characteristics of menstrual bleeding and a slight increase in body weight, which is comparable with the natural gain in an adult with age. The importance of qualified counseling of patients before and during the use of etonogestrel implants is emphasized.

Keywords: contraception, implants, etonogestrel, long-acting reversible contraception, Implanon, Implanon NKST

For citation: Aganezova NV, Aganezov SS. Prolonged hormonal contraception: current research and practice: A review. Gynecology. 2022;24(4):252–260. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201823

Стремительность и многозадачность современной жизни предполагает разнообразные варианты эффективных алгоритмов поведения во многих ее аспектах. Одним из серьезных решений является выбор технологии сохранения репродуктивного здоровья.

Демографические процессы в Российской Федерации в целом сохраняют устойчивые тенденции, характерные для последнего десятилетия. Общая численность населения, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат, 2021) [1], несколько увеличилась с 2010 г. (142 856,5 тыс.), составив в 2021 г. 146 171,0 тыс. человек. Данный показатель практически сравнялся с соответствующим

параметром 2000 г. (146 890,1 тыс.). В то же время общий прирост населения за год, представляющий собой алгебраическую сумму естественного и миграционного прироста, составляет отрицательную величину (в 2020 г. – -0,39). Показатель естественного прироста населения (разница между числом родившихся живыми и числом умерших) ухудшился почти в 3 раза за второе десятилетие XXI в.: в 2010 г. – -239 568 человек (на 1 тыс. населения – -1,7), в 2020 г. – -702 072 человека (на 1 тыс. населения – -4,8); Росстат, 2021 г. [1].

Женское население России составляет 53,6% (78 323 216 человек) от общего населения страны, оставаясь стабильной

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Аганезова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN-код: 2961-5377

Аганезов Сергей Станиславович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN-код: 8186-6778

[✉]Natalia V. Aganezova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9676-1570; SPIN code: 2961-5377

Sergey S. Aganezov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: aganezov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3523-9922; SPIN code: 8186-6778

составляющей за последние 10 лет [1]. А вот процент женщин фертильного возраста (15–49 лет [2]) снижается: 2010 г. – 26,06% (37,2 млн), 2021 г. – 23,39% (34,2 млн) [1]. У российских женщин, несмотря на многостороннюю государственную поддержку, пик рождаемости сместился на более взрослый возраст. Больше всего родов (родившиеся живыми) происходит в настоящее время в возрастном диапазоне 25–34 года (2020 г. – 58,9%, 845 769, от всех живорождений – 1 436 514), в то время как 10 лет назад почти 2/3 родов (родившиеся живыми) приходилось на возраст 20–29 лет (2010 г. – 62,0%, 1 113 975, от всех родившихся живыми – 1 796 629) [1].

Разнообразные варианты проживания/характера взаимоотношений между мужчинами и женщинами, большое количество разводов, желание решить задачи получения образования и поиски профессиональной ниши, финансовые вопросы, восприятие персонального будущего как недостаточно стабильного и так далее увеличивают период времени от сексуального дебюта до рождения первенца, а также удлиняют интервалы между рождениями последующих детей. Крайне важно в этот период жизни не нанести урон репродуктивному здоровью, прибегая к хирургическому аборт.

В нашей стране последние 25 лет имеет место устойчивое снижение искусственных прерываний беременности. Отмечено 2-кратное снижение артифициальных абортов за последние 10 лет: в 2010 г. – 1 054 820, в 2019 г. – 523 360; постоянно уменьшается индекс количества абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста: 2010 г. – 28,2, 2019 г. – 15,1 [3]. В настоящее время данный относительный показатель в России сопоставим с европейскими странами со средним числом абортом (в 1990-х – начале 2000-х гг. Россия рассматривалась как страна с высоким показателем количества абортов на 1 тыс. женщин фертильного возраста). В то же время полмиллиона выполненных процедур прерывания беременности по желанию женщины – это существенная медицинская, социально-экономическая и этически-нравственная проблема. Несмотря на положительные тренды, Россия еще не достигла статуса страны с очень низким количеством абортов (меньше 10 на 1 тыс. женщин фертильного возраста).

Мужчины и женщины в России недостаточно ответственно относятся к решению вопроса о защите от незапланированных беременностей, до 40% которых прерываются по желанию женщины [1]. По результатам проведенного нами исследования (2020 г.) с применением метода анкетирования 935 россиян (754 – 80,6% – женщины и 181 – 19,4% – мужчина) от 18 до 44 лет (средний возраст 22,7±0,2 года), предпочтителен выбор невысокотехнологичных методов контрацепции (презерватив и прерванный половой акт) [4].

По итогам более раннего популяционного исследования Г.Б. Дикке, Л.В. Ерофеевой (2016 г.) с участием 1007 женщин 18–45 лет, презерватив является методом контрацепции, который выбирают наиболее часто [5]. По данным Минздрава России, обратимые современные методы контрацепции, надежно защищающие от нежелательной беременности, используют стабильно небольшой процент женщин: гормональную контрацепцию – 12,6% (2019 г.), внутриматочную контрацепцию – 9,4% (2019 г.), без существенной динамики за последние 10 лет [3].

Крайне мало женщин приходят к акушеру-гинекологу с активным желанием проконсультироваться о контрацепции, поэтому при каждом обращении женщины фертильного возраста, независимо от характера ее жалоб (исключение: запрос о помощи в реализации репродуктивной функции) или их отсутствия (профосмотр), акушеру-гине-

кологу необходимо уточнять, заинтересована ли женщина в беременности и какие средства/методы применяет в случае непланирования беременности в настоящее время? Если пациентка при отсутствии желания забеременеть использует неэффективные методики контроля рождаемости или не использует их вовсе, необходимо предлагать соответствующее консультирование (возможно, при следующем посещении), создавая таким образом мотивацию для беседы о надежной защите репродуктивного здоровья и профилактике абортов.

В настоящее время существует большое разнообразие методов и средств предотвращения нежелательной беременности, и любая женщина может выбрать наиболее подходящий метод контрацепции с учетом пожеланий и личных предпочтений, особенностей состояния здоровья, образа жизни и других аспектов. Необходимо предоставить женщине полноценную современную информацию о контрацептивных возможностях, так как о некоторых технологиях пациентки недостаточно или даже вовсе не осведомлены. Квалифицированное консультирование и подбор оптимального варианта контрацепции в каждом конкретном случае позволяют прогнозировать приверженность женщин выбранному методу. В ряде случаев причиной нежелательной беременности может стать неправильное применение противозачаточных средств с нарушением режима их использования. Это особенно касается наиболее распространенных в рамках гормональной контрацепции комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Повлиять на этот фактор возможно путем перехода или начального выбора средств пролонгированной контрацепции, к которым относятся препараты, применяемые не чаще чем 1 раз в месяц.

К современным высокотехнологичным средствам предотвращения нежелательной беременности относится подкожный имплантат, высвобождающий этоноргестрел, – Имплантон НКСТ®. Имплантат с этоноргестрелом относится к методам длительно действующей обратной контрацепции (long-acting reversible contraception – LARC), является вариантом гормональной (чисто прогестагенной) контрацепции. Имплант, высвобождающий этоноргестрел (etonogestrel-releasing implant), включен Всемирной организацией здравоохранения в список основных лекарственных средств (раздел 22: «Средства для репродуктивного здоровья и перинатального ухода», 22.1: «Импантируемые контрацептивы») [6].

Импланты – класс изделий медицинского назначения, используемых в организме человека или животного либо в качестве протезов, либо в качестве идентификатора, либо в качестве фармакологического препарата, как, например, в случае с противозачаточными подкожными капсулами. В отличие от трансплантата импланты всегда имеют неорганический состав [7].

Использование контрацептивных имплантатов стало возможным с появлением доказательств биосовместимости и инертности силикона в организме человека. Первое клиническое испытание гормонального импланта выполнено в Чили в 1974 г. [8]; для медицинского использования имплантат с левоноргестрелом Норплант (Norplant) стал применяться в 1983 г. в Финляндии, а в 1990 г. подкожный контрацептив с левоноргестрелом одобрило Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Оригинальный Норплант состоял из 6 силиконовых стержней, каждый из которых содержал 36 мг левоноргестрела и имел срок действия 5 лет; в настоящее время про-

изводство Norplant прекращено. В России, как и в мире, Норплант не получил широкого распространения в первую очередь из-за технических затруднений при введении и удалении капсул. В мире применяется двухстержневой имплантат, высвобождающий левоноргестрел (levonorgestrel-releasing implant), Norplant-2, Jadelle, каждый стержень которого содержит 75 мг левоноргестрела (всего 150 мг) сроком действия 3 года [6, 9]. В России данный контрацептив не зарегистрирован.

Имплантат нового поколения Импланон НКСТ® (биоэквивалентен препарату Импланон), который представляет собой одностержневой имплантат, высвобождающий этоноргестрел, содержащий 68 мг данного прогестагена, стал инновационной моделью гормональной LARC-контрацепции. Препарат зарегистрирован в России в 2011 г. (№ЛП-000317 от 22.02.11).

Импланон НКСТ® – одиночный белый стержень (цвет может варьировать от белого до белого с желтоватым или коричневатым оттенком) длиной 4 см (3,8–4,2 см), диаметром 2 мм (1,95–2,05 мм), с толщиной оболочки от 54 до 66 мкм. Действующее вещество – этоноргестрел (68 мг в 1 контрацептивном средстве). Сердцевина имплантата содержит вспомогательные вещества: этилена и винилацетата сополимер (28% винилацетат) – 43 мг, бария сульфат (15 мг), магния стеарат (0,1 мг). Мембрана внутри подкожной капсулы, регулирующая скорость высвобождения этоноргестрела, толщиной 0,06 мм состоит полностью из этилена и винилацетата (инертный, стабильный в биосреде материал)¹. Стержень импланта помещен в иглу стерильного одноразового аппликатора (рис. 1).

Этоноргестрел является биологически активным метаболитом дезогестрела, хорошо изученного прогестагена III поколения, производного 19-нортестостерона, с выраженной гестагенной активностью и высоким индексом селективности [10, 11]. Этоноргестрел характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы: около 32% – с глобулином, связывающим половые гормоны, и 66% – с альбумином. Этоноргестрел метаболизируется при участии изофермента CYP3A4; выводится с мочой и калом в виде метаболитов и неизмененного вещества. Период полувыведения составляет 25–30 ч³.

Основной механизм действия имплантата с этоноргестрелом – подавление овуляции. В исследованиях, проведенных с нерентгеноконтрастным препаратом Импланон показано, что этоноргестрел быстро попадает в кровоток после введения имплантата; концентрации этоноргестрела, подавляющие овуляцию, достигаются через 1 сут после подкожного введения контрацептива. Максимальные концентрации этоноргестрела в периферической крови определяют через 1–13 дней: от 472 до 1270 пг/мл. Скорость высвобождения этоноргестрела имплантом снижается с течением времени: концентрация гестагена в периферической крови составляет в конце 1-го года применения около 200 пг/мл, в конце 3-го года – около 156 пг/мл [12]. Уровень этоноргестрела в крови, необходимый для подавления овуляции, – 90 пг/мл [13].

Помимо центрального механизма контрацептивного действия у препарата Импланон есть дополнительные компоненты защиты от нежелательной беременности. К периферическим контрацептивным эффектам относятся сгущение

Рис. 1. Аппликатор для Импланон НКСТ®².

Fig. 1. Applicator for the Implanon NKST®².

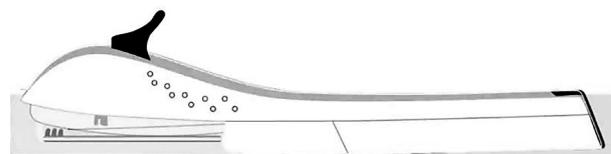


Таблица 1. Сравнение эффективности методов контрацепции [15]
Table 1. Comparison of the effectiveness of contraceptive methods [15]

Метод	Обычное использование, процент женщин	Правильное использование, процент женщин
Не используется	85	85
Презерватив мужской	18	2
Спермициды	28	18
КОК и только прогестаген-содержащие таблетки	9	0,3
Гормональный пластырь Evra	9	0,3
Влагалищное кольцо NuvaRing®	9	0,3
Медروксипрогестерона ацетат Деро-Provera	6	0,2
Внутриматочные контрацептивы (металлосодержащие)	0,8	0,6
Внутриматочные контрацептивы с левоноргестрелом	0,2	0,2
Импланон®	0,05	0,05
Женская стерилизация	0,5	0,5

цервикальной слизи, что затрудняет пенетрацию сперматозоидов в матку через цервикальный канал. Кроме того, отмечено субатрофическое действие постоянно высвобождающегося из имплантата этоноргестрела на эндометрий: L. Mäkäräinen и соавт. в конце 1-го года применения средства Импланон регистрировали у пользовательниц среднюю толщину эндометрия меньше 4 мм [12], что свидетельствует об отсутствии фазовой трансформации эндометрия, характерной для физиологического менструального цикла. Таким образом, контрацептивный эффект препарата Импланон складывается из воздействия на циклические процессы в яичниках (через центральные механизмы торможения гонадотропин-рилизинг-гормона и антигонадотропный эффект) с результирующей блокадой овуляции (основной компонент действия), создания затруднений для проникновения сперматозоидов в полость матки и маточные трубы. Кроме того, нельзя исключить влияние этоноргестрела на рецептивность эндометрия (отсутствие условий для имплантации плодного яйца).

Эффективность имплантата с этоноргестрелом соответствует высокой защите от беременности индексом Перля ниже 1 (табл. 1) [14–16]. В систематический обзор К. Могау и соавт. (2021 г.) [17] включили 51 исследование с 1998 по 2019 г. В результате анализа подтверждена высочайшая эффективность имплантата с этоноргестрелом, в том числе при типичном применении данного контрацептива.

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/implanon-nkst-46017/> Ссылка активна на 26.06.2022.

²ORGANONMED – образовательный портал для врачей. Режим доступа: <https://organonmed.ru/education/women-health-implanon-nkst/> Ссылка активна на 27.06.2022.

³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Импланон НКСТ®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/implanon-nkst-46017/> Ссылка активна на 26.06.2022.

Импланон® обладает наилучшей характеристикой контрацептивной эффективности по сравнению с другими методами защиты от нежелательной беременности (индекс Перля 0,05); при этом отмечено точное совпадение выраженности контрацептивной защиты при идеальном (надлежащем, правильном) и реальном (типичном, обычном) использовании имплантата с этоногестрелом [14]. В немалой степени этому способствует пролонгированное применение имплантата в течение 3 лет, что исключает дополнительное значение режимных нарушений для возникновения контрацептивных неудач. Так, при использовании наиболее часто выбираемых женщинами среди гормональных контрацептивов привычных таблетированных форм комбинированных (эстроген-гестагенных) противозачаточных средств около 50% пользовательниц забывают принимать таблетку вообще, 55% принимают позже необходимого времени [18]. Такие погрешности исключены в случае применения имплантата с этоногестрелом: в течение 3 лет женщина может не контролировать использование контрацептива. Крайне редкие контрацептивные неудачи при использовании Импланон®, Импланон НКСТ® связаны с ошибками при введении имплантата (неправильно выбранное время для введения, имплантат не введен и т.д.) [14, 19].

Высокая контрацептивная эффективность Импланон®, Импланон НКСТ® при типичном применении доказана, не является предметом дискуссий и крайне важна для современной, чрезвычайно занятой женщины (особенно проживающей в мегаполисе), не планирующей беременность. Уверенное нивелирование страха нежелательной беременности снижает общий стрессорный прессинг современной действительности. В случае естественного менструального цикла в условиях чрезвычайно интенсивного темпа жизни многочисленные факторы могут оказывать существенное воздействие на функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Неспецифическое отрицательное влияние физических (смена часовых поясов, хронобиологические нарушения, чрезмерные занятия спортом, травмы и так далее), метаболических (переедание и недоедание, качественный дисбаланс питания, злоупотребление алкоголем и так далее) и психологических (хронический эмоциональный дистресс, изменения социального и/или семейного статуса, повышенные учебные нагрузки, взаимоотношения в семье/на работе/в кругу общения и так далее) факторов на менструальный цикл отмечено современными исследователями [20, 21].

Показано, что в настоящее время прогрессивно возрастает количество овуляторных дисфункций как неорганических нарушений циклической «работы» женской репродуктивной системы. Использование для контрацепции имплантата с этоногестрелом (так же, как и КОК) с основным механизмом действия, заключающимся в подавлении овуляции, создает условия контролируемой ановуляции, что снижает риски возникновения устойчивых функциональных нарушений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Необходимо отметить существенное обстоятельство, которое важно для контрацептивной эффективности Импланон®, Импланон НКСТ®. Противозачаточный эффект имплантата с этоногестрелом связан с плазменными уровнями данного прогестагена, которые обратно пропорциональны массе тела и снижаются со временем после введения подкожного имплантата. Наличие ожирения не является ограничением для использования имплантата с этоногестрелом [16]. Однако клинический опыт применения препарата на 3-м году у женщин с избыточной массой тела/ожирением ограничен. Не исключено, что контрацептивный эффект у

женщин с повышенным индексом массы тела может быть менее выражен, чем у женщин с нормальной массой тела. Возможно, следует рассмотреть необходимость более ранней замены имплантата у женщин с избыточной массой тела [14, 19].

Импланон НКСТ® не содержит эстрогенного компонента, в связи с чем может использоваться в том числе женщинами, которым противопоказаны эстрогены или которые имеют негативный опыт применения эстроген-гестагенных препаратов. Эстрогенный компонент рассматривают как фактор, который может более существенно влиять на систему гемостаза, чем прогестагенная составляющая противозачаточного средства. Тем не менее профиль безопасности чисто прогестиновых контрацептивов с точки зрения риска тромботических осложнений изучался достаточно глубоко.

N. Terper и соавт. (2016 г.) [22] проанализировали публикации в PubMed, в которых описаны исследования по изучению тромботических событий у женщин, использующих чисто прогестиновые контрацептивы, включая имплантаты. Для анализа в соответствии с требованиями качественной клинической практики (Good clinical practice) отобраны данные 9 исследований, в которых участвовали женщины с различными заболеваниями, и 20 исследований, в которые включили женщин из общей популяции.

В 2 исследованиях показано, что среди курильщиц и женщин с определенными тромбогенными мутациями использование депо-медроксипрогестерона ацетата повышало вероятность венозных тромбоэмболий (ВТЭ) по сравнению с некурящими или без тромбогенных мутаций, хотя доверительные интервалы были широкими и перекрывались с шансами среди не использовавших данный инъекционный чисто прогестиновый контрацептив.

В исследованиях не выявлено увеличения вероятности ВТЭ при применении в целях контрацепции прогестин-содержащих таблеток, имплантатов или внутриматочных контрацептивов с левоноргестрелом, а также повышения вероятности инсульта или острого инфаркта миокарда при применении любых чисто прогестиновых контрацептивов. H. Rott в современном обзоре (2019 г.) [23] констатирует, что в целом гормональная контрацепция, состоящая только из прогестина, не связана с увеличением риска ВТЭ, за исключением депо-медроксипрогестерона ацетата (в отдельных случаях). Автор указывает, что пероральные контрацептивы, содержащие только дезогестрел или левоноргестрел, внутриматочная спираль (ВМС) с левоноргестрелом и имплантаты с этоногестрелом являются контрацепцией выбора у женщин с ВТЭ в анамнезе и/или страдающих тромбофилией. Эти контрацептивы возможно предлагать женщинам с существенным риском ВТЭ для защиты от беременности, так как во время беременности и после родов риск ВТЭ гораздо более высок [23]. В систематическом обзоре M. Росса и соавт. (2021 г.) [24] подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности имплантата с этоногестрелом.

Представленные современные данные согласуются с полученными ранее результатами исследователей, на основании которых, в соответствии с актуальной версией медицинских критериев приемлемости использования методов контрацепции (Всемирная организация здравоохранения, 2015 г.) [16], ряд состояний, относящихся для КОК к противопоказаниям (состояния 3 и 4-й категорий приемлемости), не является противопоказанием для чисто прогестиновых контрацептивов.

Так, имплантат с этоногестрелом возможно применять в следующих случаях, когда КОК противопоказаны (в скобках

указана категория приемлемости для имплантата с этоногестрелом): менее 6 нед после родов при наличии грудного вскармливания (2) и менее 21 дня после родов для женщин, не кормящих грудью (1); у курящих женщин 35 лет и старше (1); у женщин с артериальной гипертензией (легкой – 1; тяжелой – 2), с тромбозом глубоких вен/тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе (2); в случае большого хирургического вмешательства с длительной иммобилизацией (2); при установленных тромбогенных мутациях (фактора V/Лейден; протромбина; дефиците протеина S, протеина C и анти-тромбина) (2); у женщин с мигренью (2), сахарным диабетом (в том числе длительностью больше 20 лет, с нефропатией/ретинопатией/нейропатией) (2), с симптомными заболеваниями желчного пузыря (2); при использовании одновременно любой антиретровирусной терапии (2, 1), противосудорожной терапии (2) [16].

Безусловно, каждый конкретный случай требует детального анализа различных факторов, чтобы польза от применения имплантата с этоногестрелом превышала риски. Расширение возможностей применения Импланон НКСТ® по сравнению с комбинированными контрацептивами является важным преимуществом данного LARC-метода. Не отмечено сколько-нибудь существенного изменения метаболических параметров при использовании имплантата с этоногестрелом [19].

Закономерным вопросом при длительном применении противозачаточного средства без эстрогенов, влияющего на циклический стероидогенез в яичниках, является вопрос о состоянии костей. Ряд практикующих акушеров-гинекологов опасаются развития процессов в костях, связанных с «недостатком» эстрогенного влияния при использовании имплантата с этоногестрелом (ввиду отсутствия эстрогенного компонента в контрацептиве), особенно у юных женщин и женщин после 35 лет. Подобные вопросы закономерны, и соответствующая сторона профиля безопасности использования чисто прогестагенных имплантатов изучена. R. Beerthuisen и соавт. (2000 г.) [25] провели открытое проспективное сравнительное исследование с участием здоровых женщин (n=44) в возрасте от 18 до 40 лет для изучения влияния длительного применения имплантата с этоногестрелом на минеральную плотность костей (МПК). Контрольная группа (n=29) использовала ВМС, не содержащую гормонов.

МПК измеряли с помощью двухэнергетического рентгеновского абсорбциометрического прибора. Измерения включали поясничный отдел позвоночника (LII–LIV), проксимальный отдел бедренной кости (шейка бедренной кости, треугольник Урда, вертел) и дистальный отдел лучевой кости. Период наблюдения составил 2 года. Исходно группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, индексу массы тела, МПК и содержанию 17β -эстрадиола в периферической крови. Изменения МПК по сравнению с начальным уровнем в группе Импланон существенно не отличались от таковых в группе ВМС ($p>0,05$). Уровень сывороточного эстрадиола, который необходим для поддержания нормальной костной массы, оставался выше порогового.

Результаты исследования R. Beerthuisen и соавт. показывают, что Импланон можно безопасно использовать в том числе у молодых женщин, которые еще не достигли своей пиковой костной массы [25]. P. Hadji и соавт. (2019 г.) [26] в обзоре, посвященном анализу влияния половых стероидов на костную ткань, пришли к заключению, что использование чисто прогестиновых контрацептивов, по-видимому, не приводит к ускорению потери костной массы (отмечался уровень эстрадиола от 30 до 50 пг/мл). Безусловно, в каждом

случае необходимо оценить риски развития остеопороза, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста, использовать прогностические шкалы и современные диагностические методики (по показаниям), своевременно решать вопросы о терапевтических действиях, независимо от наличия/отсутствия контрацепции вообще и варианта противозачаточного средства в частности [27].

Существенно значимым аспектом для дискуссий является вопрос о побочных эффектах при использовании чисто прогестагенных контрацептивов. P. Blumenthal и соавт. (2008 г.) [19] провели комплексный анализ профиля безопасности нерентгеноконтрастного этоногестрел-содержащего имплантата (не зарегистрирован на территории РФ) на основании данных 11 международных исследований препарата Импланон (68 мг этоногестрела), 10 из которых длились не менее 2 лет. В клинических исследованиях принимали участие 942 женщины, количество циклов наблюдения составило 24 679 в промежутке от 1 года до 5 лет. Нежелательные явления были наиболее частой причиной отказа от имплантата с этоногестрелом.

Самым распространенным нежелательным явлением была головная боль (15,3%), однако как причину прекращения использования препарата Импланон ее зарегистрировали только у 1,6% женщин. Наиболее частыми причинами отказа от использования были нерегулярные кровотечения (10,4%) и планирование беременности (4,1%). Не зарегистрировано ни одной серьезной нежелательной реакции, потребовавшей прекращения применения этоногестрел-содержащего имплантата. Нарушения менструального цикла отмечены как наиболее частые побочные эффекты при использовании имплантата с этоногестрелом и в более современных систематических обзорах – R. Zigler и соавт. (2017 г.) [28], K. Moray и соавт. (2021 г.) [17].

Точная этиология и патогенез нерегулярных кровотечений, связанных с применением чисто прогестиновых контрацептивов, до конца не выяснены. Вопросы, ассоциированные с такими побочными эффектами, как ациклические кровотечения/кровомазания, являются наиболее обсуждаемыми для любых чисто прогестиновых контрацептивов (таблетированных форм, инъекционных, ВМС, содержащих прогестины). Не существует никаких алгоритмов прогноза характера менструальных кровотечений при использовании препарата Импланон.

При анализе данных 11 открытых клинических исследований, включавших 923 женщины 18–40 лет, которые использовали имплантат с этоногестрелом при наблюдении не менее чем в течение первых 2 лет с момента введения имплантата, отмечены следующие варианты менструальных кровотечений: аменорея – 22,2%, нечастые (редкие) кровотечения – 33,6%, обычные менструации – 19,8%, частые и/или длительные кровотечения – соответственно 6,7 и 17,7% [29]. В 75% случаев количество дней с кровянистыми выделениями меньше или сопоставимо с соответствующим показателем во время естественного цикла, но менструальноподобные кровотечения происходили с непредсказуемыми интервалами.

Характер кровотечений, наблюдаемый на начальном этапе, отражал будущие закономерности для большинства женщин. У женщин с благоприятным характером кровотечений в продолжение первых 3 мес применения этоногестрел-содержащего имплантата, как правило, сохранялся этот характер кровотечений в первые 2 года использования средства. У женщин с неблагоприятным начальным характером кровотечений в 1/2 случаев отмечено улучшение характеристик кровотечений через 3 мес от начала исполь-

зования имплантата с этоногестрелом. Эффективное консультирование перед введением в отношении возможных изменений характера менструальных кровотечений может повысить приверженность к продолжению использования имплантата с этоногестрелом [29].

В анализе данных D. Mansour и соавт. отметили, что исходно 315 (48,7%) из 647 женщин указывали на наличие дисменореи; на фоне применения имплантата с этоногестрелом у 77% пациенток болезненность менструаций прошла, а 6% женщин констатировали уменьшение тяжести дисменореи [29].

У женщин с длительными и/или частыми менструальными кровотечениями на фоне имплантата с этоногестрелом важно в процессе консультирования собрать полный анамнез, исключить инфекции, передающиеся половым путем, и беременность и провести гинекологический осмотр [30]. При отсутствии других причин неприемлемых маточных кровотечений при использовании имплантата с этоногестрелом помимо консультирования (объяснения отсутствия опасности для здоровья, отсутствия необходимости срочного удаления имплантата) предложен ряд вариантов дополнительного медикаментозного воздействия.

E. Weisberg и соавт. (2009 г.) [31] в рандомизированном контролируемом исследовании, в котором 204 пользовательницам препарата Импланон 18–45 лет с эпизодами кровотечений назначали лечение, показали эффективность применения следующих вариантов терапии: доксициклин по 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней; мифепристон по 25 мг 2 раза в день в течение 1 дня, затем 4 дня этинилэстрадиол в дозе 20 мкг; мифепристон по 25 мг 2 раза в день в течение 1-го дня плюс доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней; доксициклин по 100 мг 2 раза в день с этинилэстрадиолом в дозе 20 мкг в день в течение 5 дней. Данные варианты терапии достоверно более эффективны в прекращении эпизода кровотечения, чем плацебо 2 раза в день в течение 5 дней. Однако подобная терапевтическая тактика не улучшает ситуацию в отношении последующих эпизодов неприемлемых кровотечений [31].

M. Guiahi и соавт. (2015 г.) [32] в двойном слепом исследовании случайным образом распределили 32 пользовательницы имплантатов с этоногестрелом, которые сообщали о беспокоящих кровотечениях на протяжении 7 или более дней подряд, для получения 14 таблеток КОК (150 мкг левоноргестрела и 30 мкг этинилэстрадиола), $n=16$, или идентично выглядящего плацебо ($n=16$). При 2-недельном применении КОК отмечено прекращение кровотечения, однако у 85,7% женщин в группе КОК рецидив возник в промежутке 10 дней после лечения.

M. Ноу и соавт. (2015 г.) [33] в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании ($n=26$) показали эффективность КОК в течение 4 нед по сравнению с плацебо. K. Simmons и соавт. (2017 г.) [34] и A. Edelman и соавт. (2020 г.) [35] в собственных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показали эффективность тамоксифена по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней у пользовательниц имплантата с этоногестрелом с частыми или длительными кровотечениями. Наконец некоторые специалисты рекомендуют циклические прогестагены в высоких дозах (10 мг медроксипрогестерона ацетата, 5 мг норэтистерона в день) на срок до 3 мес или таблетированные контрацептивы, содержащие дезогестрел [30, 36], хотя эти рекомендации не имеют такого же уровня доказательности, как представленные ранее.

В целом не существует единого общепризнанного мнения о терапевтическом воздействии при неприемлемых для па-

циенток маточных кровотечений в случае использования имплантата с этоногестрелом. Данный вопрос продолжает изучаться. Совершенно необходимы обсуждения этих аспектов применения пролонгированной прогестагенной контрацепции с пациентками и на этапе выбора метода, и в процессе применения имплантата.

Вопросы по поводу динамики массы тела у женщин, обращающихся к гормональным контрацептивам, также являются предметом обсуждений. В Кокрановской базе данных (2016 г.) [37] представлен систематический обзор, в который авторы включили 16 исследований, где применяли депо-медроксипрогестерона ацетат, 4 исследования левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной контрацепции, 5 исследований имплантатов и 2 исследования, где пациентки использовали таблетки, содержащие только прогестин (в общей сложности 11 450 женщин). Авторы сочли общее качество доказательств низким. Основными причинами понижения рейтинга были отсутствие рандомизации и большая потеря участниц для последующего наблюдения или досрочное прекращение использования контрацепции. Наибольшие изменения массы тела отмечали у женщин, использовавших депо-медроксипрогестерона ацетат. В отношении имплантатов с этоногестрелом четких данных об изменениях (увеличении) массы тела не отмечено.

Исследовательская группа экспертов Всемирной организации здравоохранения (2018 г.) [38] провела многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, включавшее группы пациенток, которые применяли контрацептивные имплантаты с этоногестрелом ($n=995$) и левоноргестрелом ($n=997$), и нерандомизированную контрольную группу женщин ($n=971$), использовавших медные ВМС, чтобы оценить влияние указанных средств на колебания массы тела в течение 3 лет после установки. Через 36 мес применения у пользовательниц имплантатов с этоногестрелом и левоноргестрелом наблюдалось одинаковое среднее увеличение массы тела на 3,0 кг (95% доверительный интервал – ДИ 2,5–3,5) и 2,9 кг (95% ДИ 2,4–3,4) соответственно ($p<0,0001$), в то время как у пользовательниц ВМС было увеличение на 1,1 кг (95% ДИ 0,5–1,7); $p=0,0003$. Однако данная прибавка массы тела сопоставима со средним набором веса взрослым человеком за 3 года без использования гормональных контрацептивов.

Эти результаты должны быть полезны клиницистам для консультирования пользовательниц имплантатов, что может способствовать продолжению использования метода. Необходимо давать советы относительно рациональной физической нагрузки и сбалансированности питания, чтобы особенности современного образа жизни не были более существенными, чем влияние пролонгированного чисто прогестинового контрацептива.

По данным B. Worly и соавт. (2018 г.) [39], представивших систематический обзор 26 исследований, не выявлено связи между депрессией и чисто прогестиновыми контрацептивами, несмотря на распространенные дискуссии по этому поводу среди медицинских работников и пациентов. В 5 исследованиях, где были участницы с подкожными имплантатами, не выявлено никакой корреляции их применения с депрессией.

В целом побочные эффекты, возникающие при использовании любого контрацептивного средства, регистрируемые как нежелательные явления, – обязательный аспект изучения любого препарата. Наличие/отсутствие побочных эффектов, возможно, связанных с составом препарата, фармакокинетикой действующих веществ и их метаболитов, режимными аспектами, влиянием других биологически ак-

тивных компонентов, попадающих в организм, с образом жизни, с индивидуальными особенностями переносимости препарата пользовательницами, влияет на приверженность пациенток использованию того или иного противозачаточного средства. Требуется квалифицированное консультирование пациенток.

Остается актуальным вопрос о восстановлении фертильности после прекращения использования гормональной контрацепции, тем более пролонгированных гормональных средств. Данный аспект необходимо обсудить с пациенткой, которая может иметь опасения по поводу будущего деторождения. Р. Bhatia и соавт. (2011 г.) [40] провели несравнительное исследование, в которое включили 200 женщин, использовавших одностержневой имплантат с этоногестролом для контрацепции.

Имплантон удаляли по истечении 3-летнего срока или ранее, если пациентка хотела забеременеть, или в связи с побочными эффектами. Проведено 74 удаления имплантатов. Активных отказов от препарата Имплантон со стороны пациенток не было, в случае побочных эффектов (частые или длительные менструальноподобные кровотечения) удалить имплантат советовал врач. У 40% пациенток после удаления препарата Имплантон овуляцию наблюдали в течение 1-го месяца; 95,8% женщин забеременели в течение 12 мес после отказа от имплантата с этоногестролом.

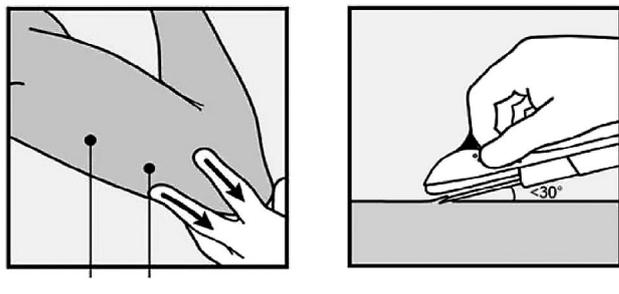
T. Girum и A. Wasie (2018 г.) [41] опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа 22 исследований с 1985 по 2017 г., найденных в ведущих мировых библиографических базах данных и библиотеках. В когорту для окончательного анализа включили 14 884 женщины (из них 735 использовали чисто прогестинный имплантат в течение 2–3 лет, 8 исследований), прекратившие использовать контрацептив в связи с желанием забеременеть. В течение первых 12 мес после отказа от контрацепции общий показатель беременности составил 83,1%, что соответствует популяционным значениям. Для гормональных методов и ВМС существенных различий не было. После корректировок средневзвешенная частота наступления беременности у женщин, применявших имплантаты с прогестагенами, составила 83,45%, что соответствует популяционным значениям.

В ряде случаев у практикующих акушеров-гинекологов возникают опасения в отношении трудностей правильного введения имплантата с этоногестролом. Имплантат вводят подкожно в области внутренней поверхности плеча «неактивной» руки (рис. 2) с помощью одноразового аппликатора (см. рис. 1, 2) в амбулаторных условиях.

Важно ознакомиться с инструкцией и при необходимости – с обучающими видео об основных моментах процедуры установки имплантата, а также удаления средства. Процедура введения и удаления обычно не вызывает серьезных сложностей, однако акушеру-гинекологу настоятельно рекомендуется принять участие в обучающей сессии, чтобы ознакомиться с применением аппликатора препарата Имплантон НКСТ® и техникой введения и удаления имплантата Имплантон НКСТ®. При необходимости перед введением и удалением имплантата рекомендуется обратиться за помощью/консультацией. После извлечения имплантата с этоногестролом возможно ввести новое средство через то же отверстие в коже, через которое был удален использованный имплантат. Пальпирование имплантата под кожей позволяет контролировать его расположение после введения.

Рис. 2. Расположение Имплантон НКСТ®, вводимого с помощью аппликатора⁴.

Fig. 2. Position of Implanon NKST®, inserted using the applicator⁴.



В случае затруднений при определении местоположения имплантата возможно использовать рентгенологический метод, так как Имплантон НКСТ® характеризуется рентгеноконтрастностью, что является преимуществом по сравнению с более ранней моделью Имплантон.

Заключение

Имплантон НКСТ® – подкожный одностержневой контрацептив нового поколения из биологически нейтрального этиленвинилацетата, содержащий 68 мг этоногестрела. Относится к средствам длительно действующей обратимой контрацепции. Основной механизм действия – подавление овуляции. Контрацептивная эффективность высокая, причем индексы Перля при правильном и типичном применении совпадают (0,05), что является наилучшим показателем среди всех методов контрацепции и существенным преимуществом Имплантон НКСТ®.

Другими преимуществами являются 3-летний период действия, отсутствие таких причин снижения контрацептивной защиты, как «нарушение режима использования средства», отсутствие первичного метаболизма этоногестрела в печени и зависимости контрацептивного эффекта от состояния желудочно-кишечного тракта, рентгеноконтрастность, легкость введения и удаления средства.

Имплантон НКСТ® не содержит эстрогенов и может применяться в том числе женщинами, которым противопоказаны комбинированные гормональные контрацептивы, или в случае неудовлетворительного анамнеза их переносимости. Не выявлено отрицательного влияния имплантата с этоногестролом на метаболические параметры; отмечены низкие, сравнимые с популяционными, риски тромбозомболических осложнений; констатировано отсутствие рисков развития депрессии. Незначительная прибавка массы тела сопоставима с естественным увеличением данного показателя у взрослого человека при увеличении возраста.

В 10–11% случаев причиной отказа от применения имплантата с этоногестролом являются изменения ритма/продолжительности менструальных кровотечений. Требуется квалифицированное консультирование. Восстановление фертильности после прекращения применения соответствует популяционным значениям.

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

⁴Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имплантон НКСТ®. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs-implanon-nkst-46017/> Ссылка активна на 26.06.2022.

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

1. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Росстат. М., 2021, 256 с. [The Demographic Yearbook of Russia. Statistical Handbook Rosstat. Moscow, 2021, 256 p. (in Russian)].
2. Всемирная организация здравоохранения. Информационные бюллетени. Планирование семьи/методы контрацепции. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception/> Ссылка активна на 26.06.2022 [Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Informatsionnye biulleteni. Planirovanie sem'i/metody kontratsepsii. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception/> Accessed: 26.06.2022 (in Russian)].
3. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. ФГБУ ЦНИИОИЗ Минздрава Российской Федерации. М., 2020 [The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020 (in Russian)].
4. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гугало Т.В. Контрацепция: осведомленность и выбор молодых пользователей. *Гинекология*. 2020;22(6):50-5 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gugalo NV. Contraception: awareness and choice of young users. *Gynecology*. 2020;22(6):50-5 (in Russian)].
5. Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В. Контрацепция в современной России: применение и информированность (популяционное исследование). *Акушерство и гинекология*. 2016;2:108-13 [Dikke GB, Erofeeva LV. Contraception in Russia today: Use and awareness (A population-based study). *Obstetrics and Gynecology*. 2016;2:108-13 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2016.2.108-113
6. World Health Organization. Model List of Essential Medicines: 21st list. Geneva, 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf> Accessed: 26.06.2022.
7. Елисеев А.Г., Шилов В.Н., Гитун Т.В. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. П. Вяткиной. М.: Эксмо, 2014 [Eliseev AG, Shilov VN, Gitun TV. Big Medical Encyclopedia. Ed. P Vyatkin. Moscow: Eksmo, 2014 (in Russian)].
8. Committee on Contraceptive Research and Development. Contraceptive Research, Introduction, and Use: Lessons from Norplant. Eds: PF Harrison, A Rosenfield. Washington (D.C.): Institute of Medicine, National Academy Press, 1998. DOI:10.17226/6403
9. Fuchs R, Taylor D, Jenkins WD, et al. Levonorgestrel release rates measured through analysis of two-rod contraceptive explants. *Contracept X*. 2020;2:100039. DOI:10.1016/j.conx.2020.100039
10. Newton JR Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestogens. *Hum Reprod Update*. 1995;1(3):231-63. DOI:10.1093/humupd/1.3.231
11. Scala C, Maggiore ULR, Remorgida V, et al. Drug safety evaluation of desogestrel. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;12(3):433-44. DOI:10.1517/14740338.2013.788147
12. Mäkäräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, et al. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*. 1998;69(4):714-21. DOI:10.1016/s0015-0282(98)00015-6
13. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, et al. Nexplanon: the new implant for long-term contraception. A comprehensive descriptive review. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(9):710-21. DOI:10.3109/09513590.2011.652247
14. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(Suppl. 1):4-12. DOI:10.1080/13625180801942754
15. Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al. Contraceptive Technology: Twentieth Revised Edition. New York (NY): Ardent Media; 2011.
16. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9/ Accessed: 26.06.2022.
17. Moray KV, Chaurasia H, Sachin O, Joshi B. A systematic review on clinical effectiveness, side-effect profile and meta-analysis on continuation rate of etonogestrel contraceptive implant. *Reprod Health*. 2021;18(1):4. DOI:10.1186/s12978-020-01054-y
18. Lete I, Doval JL, Perez-Campos E, et al. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception*. 2008;77(4):276-82. DOI:10.1016/j.phrs.2018.11.036
19. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13 (Suppl. 1):29-36. DOI:10.1080/13625180801960012
20. Кузнецова И.В., Бурчакова М.Н., Бурчаков Д.И., и др. Психогенные стресс-зависимые нарушения менструального цикла: роль негормональной коррекции. *Медицинский алфавит*. 2017;2(10):54-61 [Kuznetsova IV, Burchakova MN, Burchakov DI, et al. Psychogenic stress-dependent disorders of menstrual cycle: role of nonhormonal correction. *Medical alphabet*. 2017;2(10):54-61 (in Russian)].
21. Волель Б.А., Рагимова А.А., Бурчаков Д.И., и др. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13 [Volel BA, Ragimova AA, Burchakov DI, et al. Stress-related menstrual disorders. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):8-13 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_2016.6.8-13
22. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, et al. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.014
23. Rott H. Birth Control Pills and Thrombotic Risks: Differences of Contraception Methods with and without Estrogen. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):42-8. DOI:10.1055/s-0039-1677806
24. Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and Benefits of Contraceptives Implants: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):548. DOI:10.3390/ph14060548
25. Beerhuizen R, van Beek A, Massai R, et al. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod*. 2000;15(1):118-22. DOI:10.1093/humrep/15.1.118
26. Hadji P, Colli E, Regidor P-A. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int*. 2019;30(12):2391-400. DOI:10.1007/s00198-019-05103-6
27. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатия*. 2021;24(2):4-47 [Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and osteopathy*. 2021;24(2):4-47 (in Russian)]. DOI:10.14341/osteol2930
28. Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):443-50. DOI:10.1016/j.ajog.2016.12.008

29. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(Suppl. 1):13-28. DOI:10.1080/13625180801959931
30. Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, et al. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception*. 2011;83(3):202-10. DOI:10.1016/j.contraception.2010.08.001
31. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod*. 2009;24(8):1852-61. DOI:10.1093/humrep/dep081
32. Guiahi M, McBride M, Sheeder J, Teal S. Short-Term Treatment of Bothersome Bleeding for Etonogestrel Implant Users Using a 14-Day Oral Contraceptive Pill Regimen: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):508-13. DOI:10.1097/AOG.0000000000000974
33. Hou MY, McNicholas C, Creinin MD. Combined oral contraceptive treatment for bleeding complaints with the etonogestrel contraceptive implant: a randomised controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21(5):361-6. DOI:10.1080/13625187.2016.1210122
34. Simmons KB, Edelman AB, Fu R, Jensen JT. Tamoxifen for the treatment of breakthrough bleeding with the etonogestrel implant: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2017;95(2):198-204. DOI:10.1016/j.contraception.2016.10.001
35. Edelman AB, Kaneshiro B, Simmons KB, et al. Treatment of Unfavorable Bleeding Patterns in Contraceptive Implant Users: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):323-32. DOI:10.1097/AOG.0000000000003896
36. Dickson J, Hoggart L, Newton VL. Unanticipated bleeding with the etonogestrel implant: advice and therapeutic interventions. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2014;40(3):158-60. DOI:10.1136/jfprhc-2013-100817
37. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(8):CD008815. DOI:10.1002/14651858.CD008815.pub4
38. Bahamondes L, Brache V, Ali M, Habib N; WHO study group on contraceptive implants for women. A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception*. 2018;98(3):181-7. DOI:10.1016/j.contraception.2018.05.009
39. Worly BL, Gur TL, Schaffir J. The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. *Contraception*. 2018;97(6):478-89. DOI:10.1016/j.contraception.2018.01.010
40. Bhatia P, Nangia S, Aggarwal S, Chitra Tewari C. Implanon: subdermal single rod contraceptive implant. *J Obstet Gynaecol India*. 2011;61(4):422-5. DOI:10.1007/s13224-011-0066-z
41. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med*. 2018;3:9. DOI:10.1186/s40834-018-0064-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Перспективы применения экзогенных инозитолов для поддержания состояния кожи, волос и ногтей

О.А. Громова^{✉1}, И.Ю. Торшин¹, Н.К. Тетруашвили²

¹ФГУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление"» Российской академии наук, Москва, Россия;

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

Аннотация

Миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ), используемые в терапии нарушений менструального цикла, синдрома поликистоза яичников (СПЯ), гирсутизма, акне, гестационного диабета и других заболеваний, необходимы для внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов инсулина и от других гормональных рецепторов. Клинический опыт показывает, что МИ и ДХИ, например в терапии СПЯ, оказывают положительное действие на состояние кожи, волос и ногтей. Эти эффекты МИ и ДХИ связаны не только с нормализацией передачи «инсулиновых» сигналов, но и с поддержкой дифференцировки и роста различных типов клеток кожи (кератиноцитов, фибробластов, эпителиоцитов и т.д.). Воздействие МИ и ДХИ на кожу и ее придатки, в том числе при заживлении ран, может быть усилено марганцем, который дает антиоксидантный эффект и улучшает состояние соединительно-тканной основы кожи, и фолиевой кислотой, участвующей в обмене аминокислот, пролиферации и дифференцировке делящихся клеток.

Ключевые слова: миоинозитол, D-хироинозитол, марганец, фолиевая кислота, кожа, Дикироген

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Перспективы применения экзогенных инозитолов для поддержания состояния кожи, волос и ногтей. Гинекология. 2022;24(4):261–270. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201824

REVIEW

Prospects of exogenous inositols in maintaining of skin, hair and nails condition: A review

Olga A. Gromova^{✉1}, Ivan Yu. Torshin¹, Nana K. Tetrushvili²

¹Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow, Russia;

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

Abstract

Myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI), used in the therapy of menstrual disorders, polycystic ovarian syndrome (PCOS), hirsutism, acne, gestational diabetes, and other diseases, are required for intracellular signal transduction from insulin and other hormone receptors. Clinical practice shows that, for instance, MI and DCI in the treatment of PCOS improve the condition of skin, hair, and nails. These effects of MI and DCI are related to the normalization of insulin signaling and support of differentiation and growth of various skin cell types (keratinocytes, fibroblasts, epitheliocytes, etc.). The effects of MI and DCI on the skin and its appendages, including in wound healing, can be enhanced by manganese, which provides an antioxidant effect and improves the connective tissue matrix of the skin, and folic acid, which is involved in amino acid metabolism, proliferation, and differentiation of dividing cells.

Keywords: myoinositol, D-chiroinositol, manganese, skin, Dikirogen

For citation: Gromova OA, Torshin IYu, Tetrushvili NK. Prospects of exogenous inositols in maintaining of skin, hair and nails condition: A review. Gynecology. 2022;24(4):261–270. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201824

Введение

Многие заболевания женской репродуктивной сферы связаны с ухудшением состояния кожи (усиленное формирование морщин, сухость и снижение тургора, акне, гиперпигментация), истончением и замедлением роста волос, диффузной/андрогенной алопецией, повышением ломкости и замедлением роста ногтей. Местное лечение этих проблем врачами-дерматологами может улучшить состояние кожи. Однако патогенетические причины нельзя устранить

только посредством эстетических процедур. В настоящей работе систематизированы результаты исследований четырех микронутриентов (миоинозитола – МИ, D-хироинозитола – ДХИ, марганца – Mn, фолиевой кислоты), оказывающих воздействие не только на женскую репродуктивную сферу, но и на состояние кожи и ее придатков.

Кожа – сложный, быстро изменяющийся орган, функционирование которого опирается на взаимодействие различных типов клеток и сигнальных молекул. Центральными

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФГУ ФИЦ ИУ. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФГУ ФИЦ ИУ. E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998

Тетруашвили Нана Карглосовна – д-р мед. наук, акушер-гинеколог, зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9201-2281

[✉]Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center "Informatics and Management". E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Yu. Torshin – Cand. Sci. (Chem.), Cand. Sci. (Phys.-Math.), Federal Research Center "Informatics and Management". E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998

Nana K. Tetrushvili – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9201-2281

участниками многих внутриклеточных сигнальных каскадов являются производные МИ и ДХИ. Результаты анализа показали, что МИ, ДХИ и их производные необходимы для обеспечения эффектов инсулина, катехоламинов, гормонов, факторов роста, цитокинов и т.д. Более 1/2 инозитол-зависимых белков с известными функциями вовлечены в поддержку иммунитета, сердечно-сосудистой системы и структуры соединительной ткани [1].

В частности, такие производные МИ, как инозитол-1-фосфат, инозитол-1,4-бисфосфат, инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ3), имеют принципиальное значение во внутриклеточной сигнализации во время заживления ожогов и ран [2]. Адекватная обеспеченность организма МИ оказывает противовоспалительное действие на кожу [3]; ИФ3 и другие производные МИ влияют на скорость рубцевания ожогов [4].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа существующих данных о воздействии МИ, ДХИ, их синергистов – Мп и фолиевой кислоты – на состояние кожи. Последовательно рассмотрены участие МИ/ДХИ в воздействии инсулина на кожу (включая регуляцию метаболизма андрогенов), участие МИ/ДХИ в функционировании кератиноцитов и других видов клеток кожи (фибробластов, меланоцитов, эпителиоцитов). Отдельно рассмотрено участие МИ и его производных в регуляции цикла роста волос.

МИ/ДХИ и воздействие инсулина на кожу и ее придатки

Одной из наиболее изученных ролей МИ/ДХИ и их производных является участие в передаче сигнала от рецептора инсулина. Инсулинорезистентность/глюкозотолерантность ассоциированы с нарушениями состояния кожных покровов: склонностью к микротрещинам, истончением кожи, грибковыми заболеваниями, замедленным ранозаживлением и нарушениями пигментации после микротравм, угревой сыпи и т.д. У пациенток с избыточной массой тела отмечается ряд инсулинозависимых нарушений строения кожи. Например, при анализе группы пациенток с избыточной массой тела черный акантоз отмечен у 97%, кожные полипы – у 77%, фолликулярный гиперкератоз – у 42%, подошвенный гиперкератоз – у 38%. Установлены достоверные ассоциации между повышенным индексом массы тела, черным акантозом ($p=0,003$), кожными полипами ($p=0,001$) и подошвенным гиперкератозом ($p=0,05$) [5].

В процессе заживления ран и ожогов инсулин стимулирует клеточную миграцию в очаг поражения [6]. Он также улучшает заживление ран, поддерживая выживание кератиноцитов [7], регулируя воспалительные реакции (снижая, в частности, количество и активность макрофагов) [8], резистентность к сепсису [9] и увеличивая синтез белка в области повреждения кожи [10].

Молекулярные механизмы воздействия производных МИ/ДХИ на чувствительность клеток к инсулину и связанное с обменом инсулина состояние кожи суммированы на рис. 1. После связывания инсулина с рецептором происходит, во-первых, фосфорилирование остатков тирозина β -субъединиц рецептора, затем связывание фосфотирозинов белками SHC, Grb2, что инициирует восстановление тканей и заживление ран. Во-вторых, активированный рецептор инсулина связывается с белками как субстрат инсулинового рецептора (IRS1/2), и происходит дальнейшая передача сигнала через МИ-зависимую фосфатидил-инозитол-3-киназу (PI3K) и протеинкиназу В (ПКВ, или Akt-киназа). Активация сигнальной ветви IRS/Akt стимулирует синтез структурных белков кожи (коллагена, эластина, протеогликанов и других), параллельно усиливая метаболизм гликогена и жиров (что

Рис. 1. Сигнальные каскады от рецептора инсулина, участвующие в восстановлении кожи при заживлении ран.

Fig. 1. Insulin receptor signaling cascades involved in skin repair during wound healing.

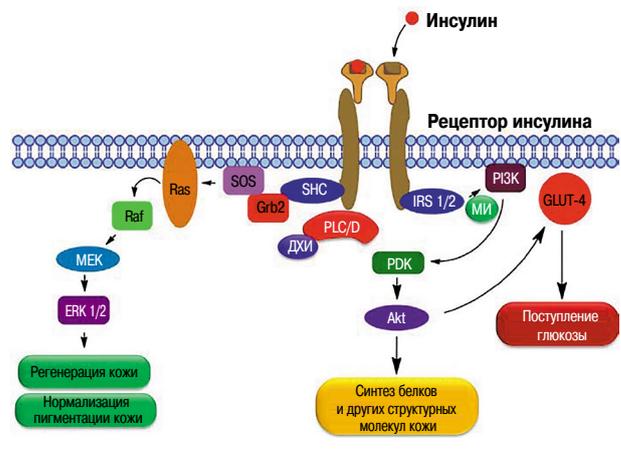
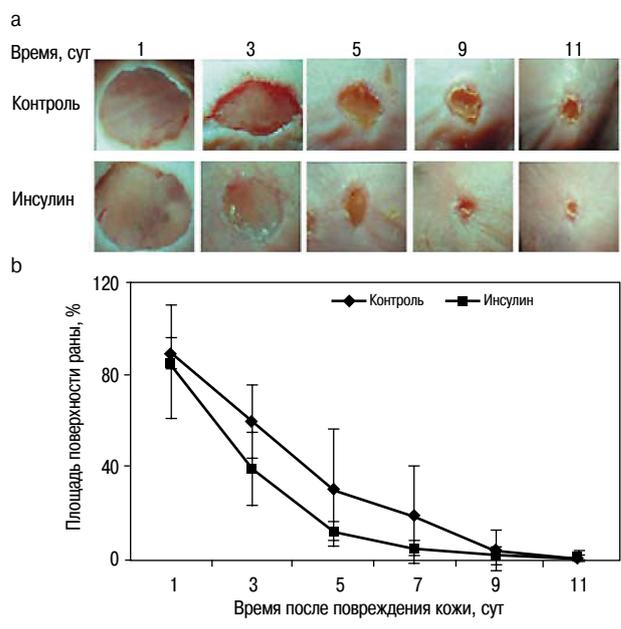


Рис. 2. Топическое применение инсулина стимулирует ранозаживление: а – типичные изображения ран, обработанных 30 мкл физраствора (контроль) или 0,03 МЕ инсулина в 30 мкл физраствора; б – при использовании инсулина достоверно повышается скорость затягивания поверхности раны ($p<0,05$).

Fig. 2. Topical insulin stimulates wound healing: a — typical images of wounds treated with 30 μ l saline (control) or 0.03 IU of insulin in 30 μ l saline; b — the use of insulin significantly increases the rate of wound surface closure ($p<0,05$).



необходимо для деления клеток кожи и восстановления ее структуры). Активация Akt стимулирует белок-транспортёр GLUT-4, что облегчает поступление глюкозы в клетки, и стимулирует синтез вазодилатора оксида азота, что увеличивает микроциркуляцию крови в коже.

Инсулинорезистентность является фактором, ухудшающим заживление ран. В эксперименте инсулинорезистентность, вызванная диетой с высоким содержанием насыщенных жиров (30 нед), сопровождалась формированием более рыхлой структуры коллагеновых волокон кожи [11].

Рис. 3. МИ-зависимая активация инсулином сигнального белка Rac1, стимулирующего выживание кератиноцитов в культуре клеток. Клетки обрабатывались 10^{-7} М инсулина в течение 3 или 5 мин. Инсулин стимулирует транслокацию белка Rac1 через мембрану (синие пятна), а также ундуляцию мембраны мигрирующих клеток (стрелки).

Fig. 3. MI-dependent activation by insulin of the Rac1 signaling protein that stimulates keratinocyte survival in cell culture. Cells were treated with 10^{-7} M insulin for 3 or 5 min. Insulin stimulates the translocation of Rac1 protein across the membrane (blue spots) and the membrane undulation of migrating cells (arrows).

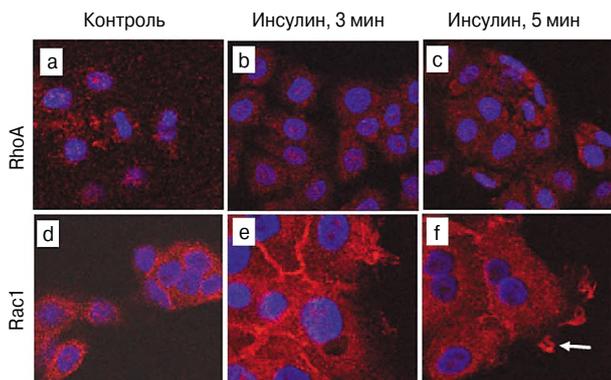
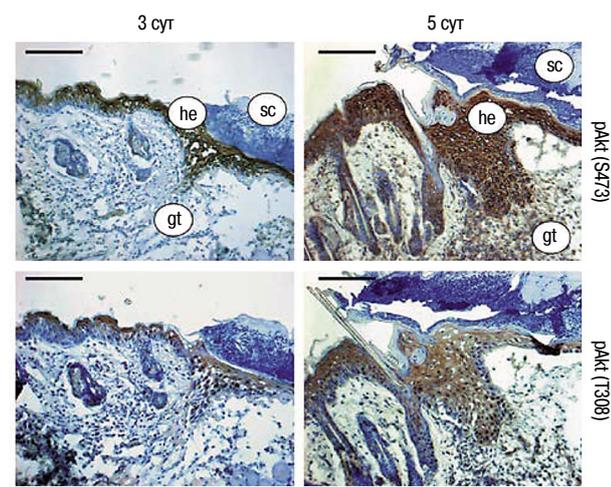


Рис. 4. Локализация активной формы Akt-киназы в регенерирующей коже. Показаны две основные фосфорилированные (т.е. активированные посредством МИ) формы киназы: pAkt(Ser-473) и pAkt(Thr-308). Окрашивание антителами, масштабная планка 50 мкм. Обозначению «gt» соответствует грануляционная ткань; «he» – гиперпролиферирующий эпителий; «sc» – поверхностный струп.

Fig. 4. Localization of the active form of AKT kinase in regenerating skin. Two major phosphorylated (i.e. activated by MI) forms of kinase: pAkt(Ser-473) and pAkt(Thr-308). Antibody staining, scale bar 50 μ m. gt – granulation tissue; he – hyperproliferative epithelium; sc – superficial crust.



Действие топического применения инсулина на ранозаживление связано, в частности, с поддержкой выживания и миграции кератиноцитов [7] (рис. 2).

Важным синергистом МИ в передаче сигнала от рецептора инсулина является ДХИ – еще один из 9 стереоизомеров 6-атомного спирта – инозитола. ДХИ входит в состав специфических инозитоловых фосфолипидов, являющихся медиаторами действия инсулина. Экспериментальные

и клинические исследования показывают, что метаболизм ДХИ тесно взаимосвязан с эффектами инсулина, воспалением, метаболизмом андрогенов и эстрогенов, созреванием ооцитов, обменом нейротрансмиттеров [12]. ДХИ входит в состав инозитоловых фосфолипидов, опосредующих действие инсулина на клетки. Например, ДХИ-фосфолипид DCI-IPG, взаимодействует с фосфолипазами (PLC/D) и с рецептором инсулина [13].

Дотации ДХИ и МИ повышают чувствительность клеток к инсулину и оказывают положительное действие на состояние кожи [14]. Так, активация экспрессии гена инозитол-зависимого фермента IRE1 способствует заживлению диабетических ран посредством модуляции уровня регуляторных микроРНК [15, 16]. Дотации ДХИ и МИ способствуют повышению чувствительности клеток к инсулину [12]. Комбинированная терапия МИ и ДХИ (соотношение 10:1, 1100 мг/сут, 6 мес) у пациенток с СПЯ (n=70) приводила не только к значительному снижению массы тела, но и значительно улучшала состояние кожи уже через 3 мес применения [17].

Инсулин, МИ и снижение избыточной секреции андрогенов

Возникающие при дефиците инозитолов инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют, в частности, нарушениям метаболизма андрогенов, которые связаны с возникновением гирсутизма, акне, андрогенной алопеции [18]. Увеличение уровня 17-альфа-гидроксилазы при стимуляции текальных клеток инсулином опосредовано PI3K, участвующей в сигнальном каскаде инсулина [19].

Взаимосвязь между нарушением прохождения сигнала по каскаду от рецептора инсулина с андрогенными нарушениями подтверждена в клинических исследованиях. Например, пациентки с СПЯ (n=50) получали МИ в течение 6 мес. Через 3 мес уровни тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме существенно снизились. Гирсутизм и акне достоверно уменьшились после 6 мес применения [20]. Схожие результаты получены и в других клинических исследованиях с оценкой эффектов МИ и ДХИ [17, 21, 22].

Инозитолы и функция кератиноцитов

Кератиноцит – основной тип клеток, формирующих эпидермис. Кератиноциты синтезируют кератины, фибриллярные белки кожи, обладающие высокой механической прочностью и образующие в процессе ороговения придатки кожи (волосы и ногти). МИ поддерживает рост кератиноцитов эпидермиса в культуре. При оптимальной концентрации в 55 мкМ (10 мкг/мл) МИ увеличивал скорость роста кератиноцитов примерно в 3 раза по сравнению с питательной средой с низкой концентрацией МИ (0,3 мкМ) [23].

Заметим, что упоминаемое ранее воздействие топического применения инсулина на ранозаживление связано, в частности, с поддержкой выживания и миграции кератиноцитов [7]. Инсулин стимулирует сигнальный белок Rac1 посредством описанного выше МИ-зависимого каскада PI3K/Akt (рис. 3).

Akt-киназа активируется инсулином через сигнальный белок PI3K и контролирует биосинтез фактора ангиогенеза VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) в слое кератиноцитов (рис. 4). Активные формы Akt-киназы – pAkt(Ser-473), pAkt(Thr-308) и другие – практически полностью отсутствовали в ранах кожи на модели диабета. Специфическое ингибирование PI3K вортманнином нарушало воздействие инсулина на биосинтез VEGF [24].

Активность PI3K принципиально важна для глобальной координации направления движения кератиноцитов в процессе заживления раны. Эта координация происходит под

воздействием слабых, но высокоструктурированных электрических полей кожи. Нарушение целостности эпителия вызывает эндогенные электрические поля, вдоль силовых линий которых и организуется ранозаживление. Воздействие линий электрического поля на кератиноциты вызывает активацию PI3K-зависимых каскадов, отвечающих за электротаксис кератиноцитов (т.е. движение клеток в соответствии с направлением внешнего электрического поля). Делеция гена каталитической субъединицы PI3K (ген *Pik3cg*) уменьшала электротаксис кератиноцитов и нарушала регенерацию эпителия [25] (рис. 5).

МИ опосредует сигнальные пути и других рецепторов, важных для функции кожи. Например, *кортиколиберин* (CRH) и его рецепторы (CRH-R1 и CRH-R2) экспрессируются в коже и участвуют в регуляции кератиноцитов и цикла роста волос. Активация рецепторов кортиколиберина опосредована ИФ3, ионами Ca^{2+} и воздействует на дифференцировку, деление и жизнеспособность кератиноцитов [26, 27].

Воздействие фактора VEGF на структуру кожи также опосредуется с участием производных МИ. Например, *вазодилатирующее действие VEGF в сосудистом русле кожи осуществляется посредством активации фосфолипазы С и протеинкиназы С* за счет увеличения уровней ИФ3. Затем ИФ3 стимулирует секрецию Ca^{2+} , что приводит к повышению синтеза вазодилатора оксида азота [28].

Роль инозитолов в функционировании других видов клеток кожи

Помимо воздействия на основные структурные клетки кожи (кератиноциты) МИ также важен для функционирования фибробластов, меланоцитов и эпителиоцитов. В фибробластах кожи человека найдены фосфолипазы β_3 , β_4 , γ_1 , δ_1 , δ_3 , ϵ [29], участвующие в МИ-зависимой внутриклеточной передаче сигналов ростовых факторов. При заживлении ран фибробласты изменяют паттерны миграции, деления, синтеза коллагена, дифференциации в миофибробласты и процессы апоптоза. Возникающие при дефиците МИ нарушения ухудшают заживление ран [30].

В эксперименте ИФ3 регулирует биосинтез и секрецию эйкозаноидов в области ожога: снижается секреция тромбоксана B_2 ($p < 0,01$) и лейкотриена B_4 ($p < 0,05$). На необожженной коже ИФ3 увеличивал секрецию простагландина E ($p < 0,01$), лейкотриена B_4 ($p < 0,01$) и не влиял на уровни тромбоксана B_2 [31] (рис. 6). Омега-3-эйкозапентаеновая кислота улучшает всасывание МИ клетками фибробластов кожи посредством Na - K -АТФ-аз [32].

Опимеланокортиновые пептиды, альфа-меланоцит стимулирующий гормон (альфа-MSH), адреноркортотропный гормон играют ключевую роль в дифференцировке меланоцитов и в регуляции меланогенеза. PI3K необходима для получения эффектов этих трех гормонов [33].

В эпителиоцитах МИ также способствует ускорению ранозаживления. Например, хлорид лития стимулирует увеличение уровня активных форм МИ (ИФ3 и других, в соответствии с ингибирующим воздействием лития на фермент инозитол фосфатазу), что важно для заживления ран [34] и устранения гиперпролиферации эпителия [35].

Во всех типах клеток кожи производные МИ/ДХИ оказывают положительное воздействие на ее состояние. В эксперименте топическое применение ИФ3 приводило к значительному ингибированию ишемии, возникающей при ожоге кожи ($p < 0,001$ по сравнению с контролем, физраствор) [36]. Инозитол-трифосфат-3-киназа В (*Itrkb*) и ее продукт *инозитол-1,3,4,5-тетрафосфат* (ИФ4) ускоряют заживление ран. Синтезируя ИФ4, фермент *Itrkb* участвует в

Рис. 5. Электротаксис кератиноцитов осуществляется посредством белка PI3K (ген *Pik3cg*): а – ранение вызывает боковые электрические поля, направленные к центру раны (красная стрелка), возникающие вследствие коллапса локальной трансэпителиальной разницы потенциалов (V). Черные стрелки обозначают размеры и направления токов; b, c – нарушение электротаксиса кератиноцитов. Красные линии и синие стрелки представляют траектории и направления движения клеток. *Pik3cg^{+/+}* – норма, *Pik3cg^{-/-}* – делеция гена; d–f – нарушение электротаксиса при смене полярности электрического поля. При смене полярности поля на обратную кератиноциты удаляются из области раны. При делеции гена выраженной смены направления движения не происходит.

Fig. 5. Electrotaxis of keratinocytes is performed via the PI3K protein (*Pik3cg* gene): a – the injury causes lateral electric fields directed toward the center of the wound (red arrow), resulting from collapse of the local transepithelial potential difference (V). The black arrows indicate the dimensions and directions of the currents; b, c – disruption of keratinocyte electrotaxis. The red lines and blue arrows represent the trajectories and directions of cell movement. *Pik3cg^{+/+}* – normal, *Pik3cg^{-/-}* – gene deletion; d–f – disruption of electrotaxis when the polarity of the electric field changes. When the field polarity is reversed, keratinocytes are removed from the wound area. In the case of gene deletion, there is no pronounced change in the movement direction.

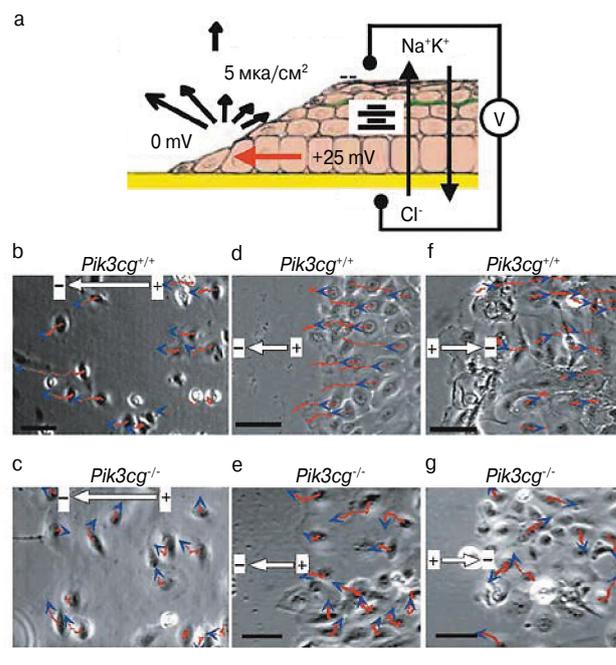


Рис. 6. Уровни эйкозаноидов в клетках кожи при воздействии ИФ3, индометацина или физиологического раствора (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Fig. 6. Eicosanoid levels in skin cells when exposed to IF3, indomethacin or saline (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

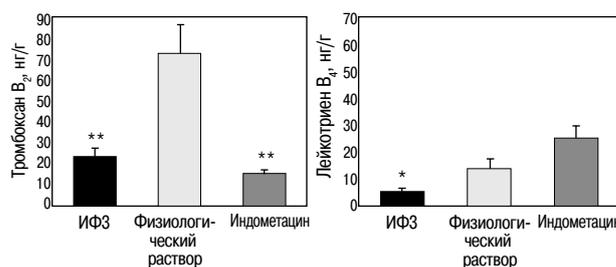
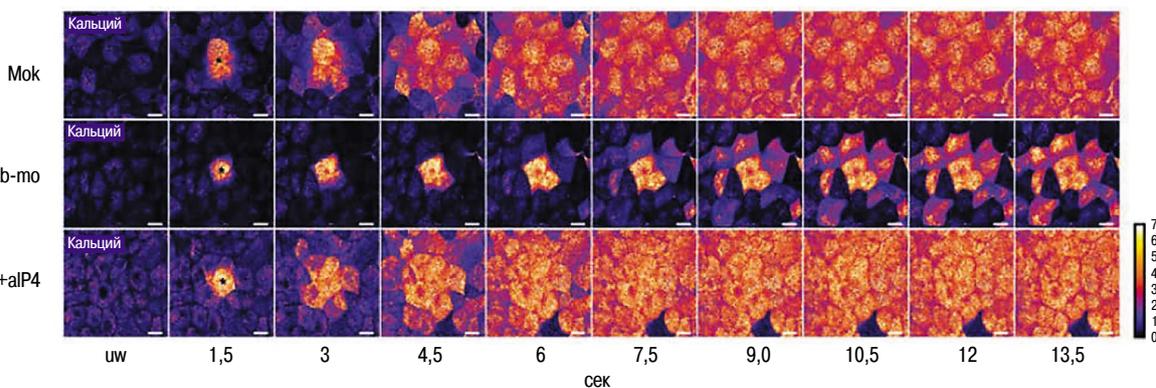


Рис. 7. Фермент *Itpkb* участвует в распространении «волны» Ca^{2+} , необходимой для заживления ран. Масштабная планка 20 мкм; звездочки указывают расположение ран. Делеция гена *Itpkb* ухудшает распространение волны Ca^{2+} . Примеры распространения волны Ca^{2+} : при повреждении контрольного образца ткани (*вверху*), повреждении образца ткани от животного с делецией *Itpkb* (*в центре*) и повреждении образца ткани от животного с делецией *Itpkb* с добавлением 0,5 мкмоль/л ИФ4 (*внизу*).

Fig. 7. The enzyme *Itpkb* is involved in the propagation of the Ca^{2+} wave necessary for wound healing. The scale bar is 20 μ m; the asterisks indicate the location of the wounds. Deletion of the *Itpkb* gene impairs Ca^{2+} wave propagation. Examples of Ca^{2+} wave propagation: damage to a control tissue sample (*top*), damage to a tissue sample from an animal with *Itpkb* deletion (*center*), and damage to a tissue sample from an animal with *Itpkb* deletion with 0.5 μ mol/L IF4 added (*bottom*).



ранозаживлении путем модуляции скорости волны внутриклеточного кальция (рис. 7). ИФ4 регулирует уровни внутриклеточного Ca^{2+} за счет секреции ионов Ca^{2+} из депо в эндоплазматическом ретикулуме [37].

Дефицит МИ в рационе (потребление менее 29 мг/кг) негативно влияет на рост, антиоксидантную активность и неспецифический иммунитет кожи [38]. D-пинитол, продукт биотрансформаций МИ, снижает воспаление кожи на модели псориаза у мышей, воспроизводимой посредством имиквимода. D-пинитол уменьшал выраженность механического истирания кожи, истончения эпителия, воспаления и количество фибротических участков, лихенизации и сухости кожи, повышая уровни эндогенных антиоксидантов: глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы посредством ингибирования каскада NF- κ B [39].

О роли Mn как синергиста инозитолов в поддержании функционирования кожи

Mn является эссенциальным микроэлементом, необходимым для нормального роста и развития различных тканей организма. Дефицит Mn ассоциирован с нарушениями репродуктивной функции и с резким замедлением роста. В протеоме найдено 320 Mn-зависимых белков, необходимых для поддержания широкого спектра метаболических функций. Нутрициальная недостаточность Mn, так же как и перегрузка (вследствие профессиональных, экологических факторов), нарушают нормальное функционирование этих белков [40].

Анализ 47 652 публикаций позволил систематически описать молекулярную физиологию Mn. Достаточная обеспеченность организма ионами Mn^{2+} необходима для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани у беременной и плода, системы антиоксидантной защиты и биологических эффектов железа [41] и профилактики патологий беременности [42, 43].

Mn прежде всего необходим для синтеза так называемой «гелеобразной среды» внеклеточного матрикса соединительнотканной основы кожи. Гелеобразная среда образована протеогликанами – чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с полисахаридами гликозаминогликанами, присоединенными посредством ковалентных связей.

Рис. 8. Повышение экспрессии рецептора IP3R3 в быстро обновляющихся тканях: а – окрашивание IP3R3 в клетках эпителия тонкого кишечника. Черные стрелки указывают на окрашивание IP3R3, синие – на отсутствие окрашивания IP3R3; б – окрашивание IP3R3 хорошо заметно в волосяном фолликуле.

Fig. 8. Upregulation of the IP3R3 receptor in rapidly renewing tissues: a – IP3R3 staining in small intestine epithelial cells. Black arrows indicate IP3R3 staining; blue arrows indicate no IP3R3 staining; b – IP3R3 staining is clearly visible in the hair follicle.

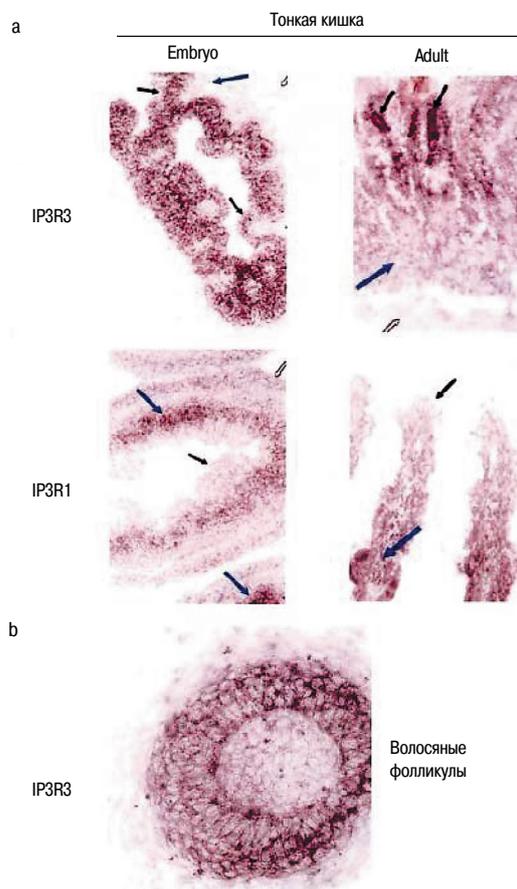


Рис. 9. Нарушения цикла волос при экспериментальной делеции гена *Itpr3*: *a* – вид сбоку, 5 нед; *b* – морфология волос (планка 50 мм), при делеции – более рыхлые волокна; *c, d* – вид со спины, 8 нед и 6 мес; *e* – нарушения структуры кожи, *C* – со стороны хвоста, *R* – со стороны черепа; *f* – внешняя и внутренняя стороны кожи при делеции *Itpr3*^{-/-}, красная линия указывает на границу области алопеции; *g* – окрашивание гематоксилином-эозином сагиттальной секции кожи спины при делеции *Itpr3*^{-/-}.

Fig. 9. Hair cycle abnormalities in experimental deletion of the *Itpr3* gene: *a* – side view, 5 weeks; *b* – hair morphology (bar 50 mm), more loose fibers in case of deletion; *c, d* – dorsal view, 8 weeks and 6 months; *e* – skin structure abnormalities, *C* – tail side, *R* – skull side; *f* – outer and inner sides of the skin in the *Itpr3*^{-/-} deletion, with the red line indicating the boundary of the alopecia area; *g* – hematoxylin-eosin staining of the sagittal section of the dorsal skin at *Itpr3*^{-/-} deletion.

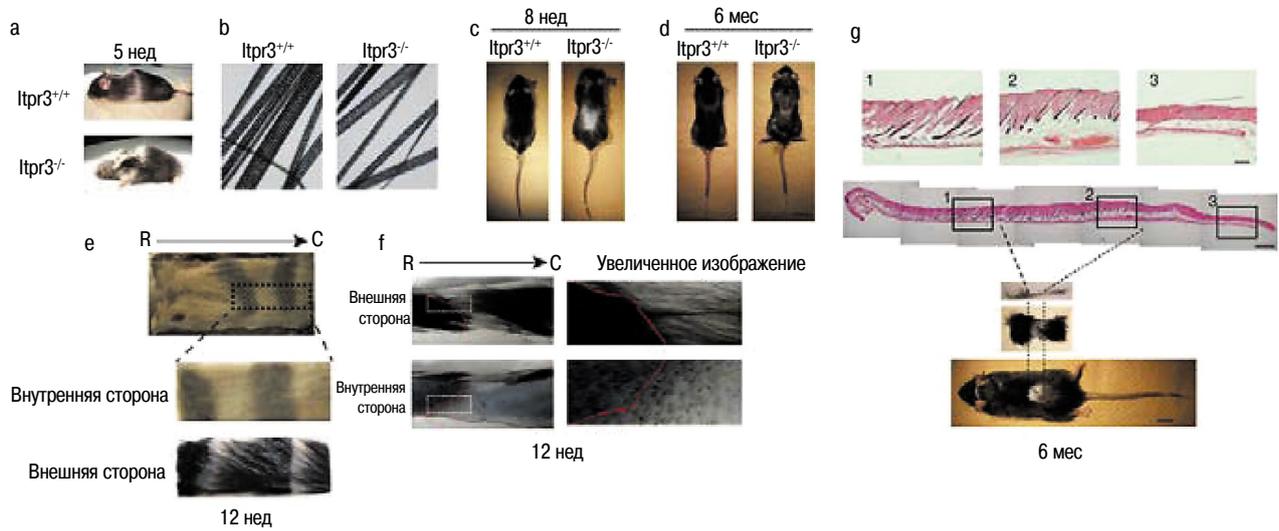
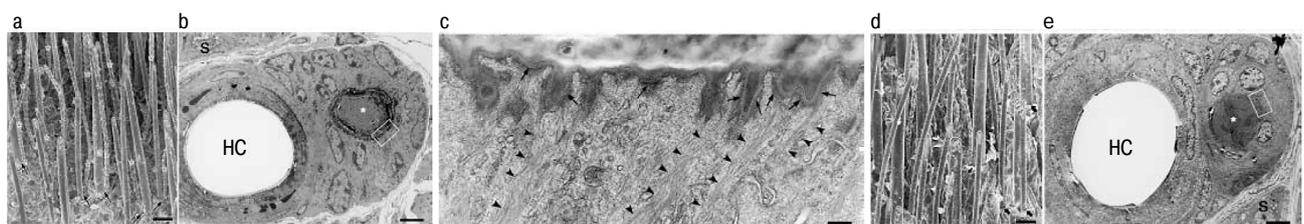


Рис. 10. Нарушения цитоскелета при делеции гена *Itpr3* в волосяных фолликулах: *a* – корневые части многих волос в фазе телогена охвачены кутикулой с «зубуренностями» (звездочки) и смешиваются с более толстыми анагеновыми волосами, покрытыми гладкой кутикулой; *b* – нормальный волосяной фолликул, * – волос, *S* – сальные железы; *c* – тонкие корни волос встречаются довольно редко (звездочки), волосяные каналы заняты одиночными волосами в фазе анагена (толстые стрелки) или смешанными волосами в фазах анагена и телогена (тонкие стрелки); *d* – расслоение кератина (стрелки) при делеции; *e* – волосяной фолликул при делеции гена.

Fig. 10. Cytoskeletal abnormalities in the *Itpr3* gene deletion in hair follicles: *a* – the root parts of many hairs in the telogen phase are covered by a serrated cuticle (asterisks) and are mixed with thicker anagen hairs covered by a smooth cuticle; *b* – normal hair follicle, * – hair, *S* – sebaceous glands; *c* – thin hair roots are quite rare (asterisks), hair channels are occupied by single hairs in anagen phase (thick arrows) or mixed hairs in anagen and telogen phases (thin arrows); *d* – keratin foliating (arrows) in gene deletion; *e* – hair follicle in gene deletion.



Mn-зависимые галактозилксилозил-глюкуронозилтрансферазы играют важную роль в биосинтезе таких гликозаминогликанов, как хондроитинсульфат, дермансульфат, гепарансульфат. Mn-зависимые β-галактозилтрансферазы участвуют в биохимических модификациях гликозаминогликанов, и активность этих ферментов оказывает значительное влияние на структуру внеклеточного матрикса соединительной ткани. Например, дефицит Mn-зависимой ксилозил-бета-1,4-галактозилтрансферазы 7 (ген *B4GALT7*) связан с одной из форм синдрома Элерса-Данло (склонность к вывихам, хрупкая или гиперэластичная кожа, хрупкие кровяные сосуды и т.д.) [1]. Активность всех этих ферментов резко снижается при дефиците Mn, необходимого для образования соответствующих активных центров ферментов.

Mn, включенный в состав антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаз, также дает антиоксидантный эффект. Недостаточная активность антиоксидантного фермента Mn-супероксиддисмутаза ускоряет старение кожи [44]. Дотации Mn защищают фибробласты кожи человека от окислительного повреждения, вызываемого при воздействии ультрафиолетового излучения или перекиси водорода на клетки в культуре [45].

Mn необходим для экспрессии интегринов, участвующих в процессах ранозаживления. Интегрины, экспрессируемые кератиноцитами базального слоя (α2β1, α3β1, α6β4 и αVβ5), играют существенную роль в реэпителизации ран. Экспрессия этих интегринов регулируется цинком, медью и Mn. Действие цинка направлено преимущественно на интегрины α3,

$\alpha\beta$, αV , влияющие на клеточную подвижность в фазе пролиферации заживления ран, а действие меди – на интегрин $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\alpha 6$, экспрессируемые кератиноцитами на заключительной фазе заживления. Mn индуцирует экспрессию интегринов $\alpha 6$, αV , $\alpha 2$, $\beta 1$, $\alpha 6$, что важно и для фазы пролиферации, и для заключительной фазы ранозаживления [46].

Фолаты и кожа

Фолаты являются важным ростовым фактором деления клеток и необходимы для обмена гомоцистеина. Дефицит фолатов ассоциирован с развитием провоспалительных реакций. Уровень сывороточного витамина B_{12} и фолиевой кислоты значительно ниже при папуло-пустулезной розацеа – хроническом воспалительном заболевании кожи [47]. Уровни фолиевой кислоты обратно пропорциональны уровням провоспалительных маркеров (фактора некроза опухоли α , интерлейкина- 1β и -12) [48].

Фолиевая кислота способствует заживлению ран у мышей с диабетом путем подавления окислительного стресса [49]. В клиническом исследовании показано, что она стимулирует заживление ран на слизистой оболочке полости рта [50], язв диабетической стопы [51], поддерживает синтез коллагена и повышает упругость кожи человека [52].

МИ и цикл роста волос

Различают три стадии развития волосяного фолликула: анаген (период роста), катаген (переход от одной стадии к другой) и телоген (период покоя). В поддержании цикла принимает непосредственное участие внутриклеточный рецептор ИФЗ (ген *IP3R3*). Повышение экспрессии гена рецептора отмечается во время апоптоза и роста клеток волосяного фолликула [53] (рис. 8).

Инозитолтрифосфатный рецептор 3-го типа (ген *Itpr3*) экспрессируется в волосяных фолликулах и играет важную роль в регуляции цикла волос. Делеция гена *Itpr3* в эксперименте у мышей приводила к выраженной алопеции, характеризовавшейся циклическим выпадением и отрастанием волос [54]. Полоса алопеции проходила вдоль оси тела (рис. 9). Хотя рост волос и активность клеток волосяного матрикса в фазе анагена были нормальными при делеции гена *Itpr3* (-/-), волосы на телогеновой стадии были слабо прикреплены к волосяным фолликулам и легко удалялись (в отличие от более крепко прикрепленных волос в контрольной группе без делеции гена *Itpr3*, +/-). Отмечено, что при делеции гена *Itpr3* кератиноциты, окружающие волосы в телогеновой фазе, характеризуются разреженными нитями кератина [54] (рис. 10).

Таким образом, МИ, ДХИ и их синергисты – Mn и фолиевая кислота – способствуют поддержанию нормального состояния кожи и ее придатков. В России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс Дикироген® (Pizeta Pharma, Италия), включающий 1 тыс. мг МИ и 200 мг ДХИ (т.е. в соотношении 5:1), фолиевую кислоту (200 мкг) и Mn (5 мг). Дикироген® рекомендован для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы, в том числе при нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, гиперандрогении (в том числе СПЯ) и для прегравидарной подготовки. Mn в составе средства Дикироген® представлен в виде органической соли (пироглутамата марганца), характеризующейся хорошими органолептическими свойствами, высокой биодоступностью и низкой токсичностью.

Беременным и кормящим женщинам Дикироген® рекомендовано принимать по согласованию и под наблюдением врача.

Рис. 11. Синергизм МИ/ДХИ и Mn в поддержании состояния кожи, волос и ногтей.

Fig. 11. Synergism of MI/DCHI and Mn in maintaining of skin, hair and nails condition.



Заключение

В практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога часто встречаются пациентки, предъявляющие жалобы на выпадение волос и ухудшение состояния кожи, в том числе замедленное заживление ран. Надлежащее восстановление целостности кожи после повреждений той или иной природы необходимо для поддержания барьерной функции кожи, оно имеет важное эстетическое значение.

МИ и ДХИ необходимы для внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов инсулина и от других гормональных рецепторов, поэтому на состояние кожи и ее придатков влияет гомеостаз инозитолов.

Дотации МИ/ДХИ способствуют увеличению чувствительности клеток к различным гормонам, поддержке роста различных типов клеток кожи (кератиноцитов, фибробластов, эпителиоцитов), улучшению структуры, микроциркуляции и цвета кожи. Регенерирующий, противовоспалительный, антиоксидантный эффекты инозитолов могут быть дополнены синергизмом с Mn (рис. 11).

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. Исследование выполнено по гранту Российского Научного Фонда (проект №20-12-00175), ИГХТУ.

Funding source. The research was performed under the grant of the Russian Science Foundation (Project №20-12-00175).

Литература/References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022, 832 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Micronutrients and reproductive health. Management. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2022, 832 p. (in Russian)].
2. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;28:32-41 [Limanova OA, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Systematic analysis of molecular mechanisms and physiological effects of myo-inositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effective pharmacotherapy*. 2013;28:32-41 (in Russian)].
3. Claxson A, Morris C, Blake D, et al. The anti-inflammatory effects of D-myoinositol-1,2,6-trisphosphate (PP56) on animal models of inflammation. *Agents Actions*. 1990;29(1-2):68-70. DOI:10.1007/BF01964724
4. Catolla-cavalcanti A. Effect of inositol on cicatrization time of burns. *Minerva Med*. 1955;46(80):838-40.
5. Plascencia Gómez A, Vega Memije ME, Torres Tamayo M, Rodríguez Carreón AA. Skin disorders in overweight and obese patients and relationship with insulin. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(2):178-85. DOI:10.1016/j.ad.2013.09.008
6. Hrynyk M, Neufeld RJ. Insulin and wound healing. *Burns*. 2014;40(8):1433-46. DOI:10.1016/j.burns.2014.03.020
7. Liu Y, Petreaca M, Yao M, Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of keratinocyte function stimulated by insulin during wound healing. *BMC Cell Biol*. 2009;10:1. DOI:10.1186/1471-2121-10-1
8. Chen X, Liu Y, Zhang X. Topical insulin application improves healing by regulating the wound inflammatory response. *Wound Repair Regen*. 2012;20(3):425-34. DOI:10.1111/j.1524-475X.2012.00792.x
9. Gauglitz GG, Toliver-Kinsky TE, Williams FN, et al. Insulin increases resistance to burn wound infection-associated sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(1):202-8. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181b43236
10. Tuvdendorj D, Zhang XJ, Chinkes DL, et al. Intensive insulin treatment increases donor site wound protein synthesis in burn patients. *Surgery*. 2011;149(4):512-8. DOI:10.1016/j.surg.2010.10.021
11. Otranto M, Nascimento AP, Monte-Alto-Costa A. Insulin resistance impairs cutaneous wound healing in mice. *Wound Repair Regen*. 2013;21(3):464-72. DOI:10.1111/wrr.12042
12. 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-chiro-inositol. *Gynecology*. 2020;22(3):21-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200210
13. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(2):127-36. DOI:10.1089/met.2009.0052
14. Croze ML, Vella RE, Pillon NJ, et al. Chronic treatment with myo-inositol reduces white adipose tissue accretion and improves insulin sensitivity in female mice. *J Nutr Biochem*. 2013;24(2):457-66. DOI:10.1016/j.jnutbio.2012.01.008
15. Wang JM, Qiu Y, Yang ZQ, et al. Inositol-Requiring Enzyme 1 Facilitates Diabetic Wound Healing Through Modulating MicroRNAs. *Diabetes*. 2017;66(1):177-92. DOI:10.2337/db16-0052

16. Rezvani O, Shabbak E, Aslani A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effects of topical insulin on wound healing. *Ostomy Wound Manage.* 2009;55(8):22-8.
17. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA, Santor-Zaczynska M. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7-10. DOI:10.5603/GP.2019.0002
18. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2001-5. DOI:10.1210/jcem.83.6.4886
19. Munir I, Yen HW, Geller DH, et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidyl inositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* 2004;145(1):175-83. DOI:10.1210/en.2003-0329
20. Zacchè MM, Caputo L, Filippis S, et al. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(8):508-13. DOI:10.1080/09513590903015544
21. Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(2):105-10.
22. Giordano D, Corrado F, Santamaria A, et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011;18(1):102-4. DOI:10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1
23. Gordon PR, Mawhinney TP, Gilchrest BA. Inositol is a required nutrient for keratinocyte growth. *J Cell Physiol.* 1988;135(3):416-24. DOI:10.1002/jcp.1041350308
24. Goren I, Müller E, Schiefelbein D, et al. Akt1 controls insulin-driven VEGF biosynthesis from keratinocytes: implications for normal and diabetes-impaired skin repair in mice. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):752-64. DOI:10.1038/jid.2008.230
25. Zhao M, Song B, Pu J, et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature.* 2006;442(7101):457-60. DOI:10.1038/nature04925
26. Slominski A, Zbytek B, Zmijewski M, et al. Corticotropin releasing hormone and the skin. *Front Biosci.* 2006;11:2230-48. DOI:10.2741/1966
27. Zbytek B, Slominski AT. Corticotropin-releasing hormone induces keratinocyte differentiation in the adult human epidermis. *J Cell Physiol.* 2005;203(1):118-26. DOI:10.1002/jcp.20209
28. Ashrafpour H, Huang N, Neligan PC, et al. Vasodilator effect and mechanism of action of vascular endothelial growth factor in skin vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286(3):H946-54. DOI:10.1152/ajpheart.00901.2003
29. Lo Vasco VR, Leopizzi M, Chiappetta C, et al. Expression of phosphoinositide-specific phospholipase C enzymes in human skin fibroblasts. *Connect Tissue Res.* 2013;54(1):1-4. DOI:10.3109/03008207.2012.712584
30. Ehrlich HP, Diez T. Role for gap junctional intercellular communications in wound repair. *Wound Repair Regen.* 2003;11(6):481-9. DOI:10.1046/j.1524-475x.2003.111616.x
31. Tarnow P, Cassuto J, Jönsson A, et al. Effects of D-myo-Inositol-1,2,6-triphosphate on eicosanoid formation in burned skin. *J Surg Res.* 1996;62(1):1-4. DOI:10.1006/jsre.1996.0163
32. Okuda Y, Sawada T, Mizutani M, et al. Restoration of myo-inositol uptake by eicosapentaenoic acid in human skin fibroblasts cultured in high-glucose medium. *Life Sci.* 1995;57(5):PL71-4. DOI:10.1016/0024-3205(95)00287-g
33. Buscà R, Ballotti R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res.* 2000;13(2):60-9. DOI:10.1034/j.1600-0749.2000.130203.x
34. Bazan HE, King WD, Rossowska M. Metabolism of phosphoinositides and inositol polyphosphates in rabbit corneal epithelium. *Curr Eye Res.* 1985;4(7):793-801. DOI:10.3109/02713688509020036
35. Sekulic A, Kim SY, Hostetter G, et al. Loss of inositol polyphosphate 5-phosphatase is an early event in development of cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(10):1277-83. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0058
36. Tarnow P, Jönsson A, Rimbäck G, Cassuto J. Increased dermal perfusion after skin burn injury by D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate. *Burns.* 1996;22(5):363-8. DOI:10.1016/0305-4179(95)00173-5
37. Soto X, Li J, Lea R, et al. Inositol kinase and its product accelerate wound healing by modulating calcium levels, Rho GTPases, and F-actin assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(27):11029-34. DOI:10.1073/pnas.1217308110
38. Wang C, Lu S, Li J, et al. Effects of dietary myo-inositol on growth, antioxidative capacity, and nonspecific immunity in skin mucus of taimen *Hucho taimen* fry. *Fish Physiol Biochem.* 2020;46(3):1011-8. DOI:10.1007/s10695-020-00766-z
39. Ma J, Feng S, Ai D, Liu Y. D-Pinitol Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model via the NF-κB Pathway. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2019;38(3):285-95. DOI:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2019030782
40. Kimura M. Function and disease in manganese. *Nihon Rinsho.* 2016;74(7):1186-91.
41. 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 IY, 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 ginekolog akus perinatol (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(1):103-13 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-1-103-113
42. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирова И.С., и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский врач.* 2013;2(19):34-8 [Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Vladimirova IS, et al. Influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth. comprehensive examination of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining methods. *Country doctor.* 2013;2(19):34-8 (in Russian)].
43. Керимкулова Н.В., Серов В.Н., Никифорова Н.В., и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты. *Земский врач.* 2013;3(20):28-31 [Kerimkulova NV, Serov VN, Nikiforova NV, et al. The influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth: clinical aspects, morphological and immunohistochemical features of the placenta. *Country doctor.* 2013;3(20):28-31 (in Russian)].
44. Treiber N, Maity P, Singh K, et al. The role of manganese superoxide dismutase in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):232-5. DOI:10.4161/derm.21819
45. Parat MO, Richard MJ, Leccia MT, et al. Does manganese protect cultured human skin fibroblasts against oxidative injury by UVA, diethanol and hydrogen peroxide? *Free Radic Res.* 1995;23(4):339-51. DOI:10.3109/10715769509065255
46. Tenaud I, Sainte-Marie I, Jumbou O, et al. In vitro modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. *Br J Dermatol.* 1999;140(1):26-34. DOI:10.1046/j.1365-2133.1999.02603.x
47. Chung BY, Kim HO, Park CW, et al. Relationships of Serum Homocysteine, Vitamin B₁₂, and Folic Acid Levels with Papulopustular Rosacea

- Severity: A Case-Control Study. *Biomed Res Int.* 2022;2022:5479626. DOI:10.1155/2022/5479626
48. Steluti J, Miranda AM, De Carli E, et al. Unmetabolized folic acid is associated with TNF- α , IL-1 β and IL-12 concentrations in a population exposed to mandatory food fortification with folic acid: a cross-sectional population-based study in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Nutr.* 2021;60(2):1071-9. DOI:10.1007/s00394-020-02307-z
49. Zhao M, Zhou J, Chen YH, et al. Folic Acid Promotes Wound Healing in Diabetic Mice by Suppression of Oxidative Stress. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2018;64(1):26-33. DOI:10.3177/jnsv.64.26
50. Khan S, Rahman SZ, Ahad A. Local drug delivery of folic acid promotes oral mucosal wound healing. *J Dent Sci.* 2021;16(1):532-3. DOI:10.1016/j.jds.2020.07.001
51. Boykin JV Jr, Hoke GD, Driscoll CR, Dharmaraj BS. High-dose folic acid and its effect on early stage diabetic foot ulcer wound healing. *Wound Repair Regen.* 2020;28(4):517-25. DOI:10.1111/wrr.12804
52. Fischer F, Achterberg V, März A, et al. Folic acid and creatine improve the firmness of human skin in vivo. *J Cosmet Dermatol.* 2011;10(1):15-23. DOI:10.1111/j.1473-2165.2010.00543.x
53. Blackshaw S, Sawa A, Sharp AH, et al. Type 3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor modulates cell death. *FASEB J.* 2000;14(10):1375-9. DOI:10.1096/fj.14.10.1375
54. Sato-Miyaoka M, Hisatsune C, Ebisui E, et al. Regulation of hair shedding by the type 3 IP3 receptor. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2137-47. DOI:10.1038/jid.2012.141

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии

Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева✉, Т.М. Пономаренко

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

Аннотация

Бактериальный вагиноз сопряжен с развитием тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний в акушерско-гинекологической практике, а также приводит к снижению качества жизни у женщин репродуктивного возраста. При этом его распространенность в мире достигает 80%. Таким образом разработка новых эффективных и безопасных методов антимикробной терапии становится актуальной проблемой. В статье представлен обзор современной антимикробной терапии при бактериальном вагинозе и проведена оценка безопасности и эффективности коротких курсов антимикробной терапии с помощью комбинированных препаратов для интравагинального применения.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, антимикробная терапия, тинидазол, тиоконазол

Для цитирования: Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Пономаренко Т.М. Короткие курсы антимикробной терапии при бактериальном вагинозе: возможности современной фармакологии. Гинекология. 2022;24(4):271–276. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201826

REVIEW

Short courses of antimicrobial therapy for bacterial vaginosis: the possibilities of modern pharmacology: A review

Evgenia V. Shikh, Natalia B. Lazareva✉, Tatyana M. Ponomarenko

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

Abstract

Bacterial vaginosis is associated with severe infectious and inflammatory diseases and reduces the quality of life in women of reproductive age. Its worldwide prevalence is up to 80%. Thus, the development of new effective and safe methods of antimicrobial therapy becomes an urgent problem.

This article provides a review of current antimicrobial therapies for bacterial vaginosis and evaluates the safety and efficacy of short courses of antimicrobial therapy using combined agents for intravaginal use.

Keywords: bacterial vaginosis, antimicrobial therapy, tinidazole, tioconazole

For citation: Shikh EV, Lazareva NB, Ponomarenko TM. Short courses of antimicrobial therapy for bacterial vaginosis: the possibilities of modern pharmacology: A review. Gynecology. 2022;24(4):271–276. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201826

Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) – наиболее частая причина патологических вагинальных выделений среди женщин репродуктивного возраста. Распространенность БВ в мире колеблется от 15 до 80% в зависимости от возраста и наличия факторов риска [1]. БВ сопряжен с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике, что приводит к серьезным проблемам

здоровья и репродуктивной функции и снижает качество жизни.

Нарушение нормального биоценоза влагалища вызывает снижение барьерных функций и повышает восприимчивость к ВИЧ и другим инфекциям, передаваемым половым путем. Так, J. Atashili и соавт. в результате проведенного метаанализа, включавшего 23 исследования (30 739 женщин) выявили, что наличие БВ ассоциировано с повышением

Информация об авторах / Information about the authors

✉Лазарева Наталья Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: natalia.lazareva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6528-1585; SPIN-код: 5333-6239

✉Natalia B. Lazareva – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: natalia.lazareva@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6528-1585; SPIN code: 5333-6239

Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654; SPIN-код: 2397-8414

Evgenia V. Shikh – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: chih@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654; SPIN code: 2397-8414

Пономаренко Татьяна Михайловна – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ponomarenko_t_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-6733-9493

Tatyana M. Ponomarenko – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ponomarenko_t_m@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-6733-9493

риска инфицирования ВИЧ на 60% (относительный риск 1,6, 95% доверительный интервал 1,2–2,1) [2]. БВ также ассоциирован с увеличением риска развития генитального герпеса, хламидиоза, гонореи и других инфекций [3, 4]. Одной из основных проблем при лечении БВ является высокая частота рецидивов заболевания, которая, по некоторым данным, может достигать 70% в течение 9 мес от момента постановки диагноза [5].

Этиология БВ

Как известно, БВ не характеризуется наличием определенного микроорганизма, а является результатом образования бактериальной биопленки на эпителии влагалища. Основным компонентом этой биопленки является *Gardnerella vaginalis*. В 2014 г. J. Schwebke и соавт. предложили концепцию патогенеза БВ, в которой ведущую роль отводят именно *G. vaginalis* в качестве инициатора, в то время как другие микроорганизмы, ассоциированные с замещением нормальной микрофлоры влагалища, присоединяются вторично (*Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, *Mycoplasma hominis* и многие анаэробные бактерии, такие как *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Porphyromonas* spp.) [6].

G. vaginalis обладает доказанной способностью к формированию на поверхности урогенитальной слизистой микробных биопленок. Биопленка (biofilm) – это конгломерат микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, их клетки связаны друг с другом при помощи выделяемого ими полимерного компонента внеклеточного матрикса [7]. Микроорганизмы образуют биопленку под влиянием многих факторов, включая возможность адгезии, наличие питательных веществ и агрессивных субстанций, концентрации кислорода и т.д. В режиме образования биопленки микроорганизмы изменяют свое поведение, что регулируется степенью экспрессии разных генов и механизмами quorum sensing [8]. Как правило, в одной биопленке может одновременно находиться от 10 до 12 различных генотипов *G. vaginalis*, что обеспечивает ей более длительное существование и жизнеспособность [9]. Прочие представители встречаются намного реже, в том числе бактерии, принадлежащие к родам *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Ruminococcus*, *Veillonella* и *Streptococcus*.

Антимикробная терапия БВ.

Комбинированные лекарственные препараты

Подходы к лечению вагинитов и вагинозов претерпели значительную трансформацию в течение последних десятилетий – от спринцеваний антисептиками и системного применения антибиотиков до местного использования разных комбинированных препаратов.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями эрадикационная терапия БВ показана небеременным женщинам только при симптомах БВ (около 1/2 всех случаев БВ) [10]. Для БВ при асимптомном течении в целом характерна низкая эффективность терапии по восстановлению нормального биоценоза влагалища и частые рецидивы заболеваний. Согласно Европейским рекомендациям и рекомендациям Всемирной организации здравоохранения терапия БВ без выраженной симптоматики у небеременных женщин целесообразна исключительно перед хирургическими и инвазивными диагностическими гинекологическими процедурами, в то время как терапия БВ у беременных как при симптомном течении, так и при бессимптомном, показана в случае преждевременных родов или поздних выкидышей в анамнезе [11].

Основным направлением в лечении БВ должна являться элиминация повышенного количества анаэробных микроорганизмов, что достигается с помощью этиотропных препаратов группы 5-нитроимидазола (внутрь или интравагинально) или клиндамицина (внутрь или интравагинально). Как в отечественных, так и в зарубежных руководствах эти препараты рекомендованы в качестве терапии 1-й линии в большинстве случаев. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика производных 5-нитроимидазолов представлена в табл. 1.

Однако в настоящее время при антимикробной терапии БВ предпочтение отдают лекарственным формам для местного применения, в состав которых входят лекарственные компоненты с антианаэробным и антимикотическим действием, что связано с их большей эффективностью и удобством режима применения, обеспечивающими высокую приверженность терапии.

В целом результаты клинических исследований свидетельствуют об отсутствии преимуществ системной антимикробной терапии над местными интравагинальными лекарственными средствами. Сравнительное проспективное исследование J. Thulka и соавт. продемонстрировало сходную клиническую эффективность метронидазола (2 г), тинидазола (2 г), секнидазола (2 г) и орнидазола (1,5 г). К концу 1-й недели доля клинического излечения достигала 100% при использовании тинидазола и орнидазола, к концу 4-й недели наблюдения – 97,7%. Эффективность метронидазола к концу 4-й недели наблюдения была самой низкой (77,9%), секнидазола – на уровне 80,2% [13]. Важно также, что местное введение лекарственных средств снижает фармакологическую нагрузку на организм женщины [14]. Оценка эффективности подобных комбинированных препаратов продемонстрировала, что сочетание антибактериальных и противогрибковых компонентов достоверно обеспечивает меньшее количество рецидивов БВ: 52% при монотерапии vs 33% при комбинированной терапии, с оценкой через 104 дня после лечения [15].

Согласно современным представлениям средство для лечения вагинальных инфекций должно соответствовать следующим требованиям [16]:

- иметь широкий спектр антимикробного действия;
- содержать эффективную дозировку действующих компонентов и иметь кратность приема, достаточные для преодоления резистентности микроорганизмов;
- оказывать минимальное воздействие на собственные лактобактерии;
- иметь лекарственную форму, комфортную для использования в целях повышения приверженности лечению.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован широкий спектр комбинированных лекарственных средств для интравагинального использования. Как правило, каждый из препаратов содержит производное 5-нитроимидазола в качестве основного действующего вещества (метронидазол, тинидазол, секнидазол, орнидазол). В 2021 г. в России зарегистрирован новый лекарственный препарат Гайномакс плюс – первая одобренная фиксированная комбинация 3 действующих веществ: тинидазола (300 мг), тиоконазола (200 мг) и лидокаина (100 мг). Его эффективность определяется сочетанным действием входящих в состав компонентов: тиоконазол активен в отношении *Candida* spp., а также хламидий, трихомонад и ряда грамположительных бактерий, а тинидазол проявляет активность в отношении *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp., анаэробных бактерий и *Trichomonas vaginalis*.

Тинидазол представляет собой 1-[2-(этилсульфонил)этил]-2-метил-5-нитроимидазол – синтетический антибактериальный и антипротозойный препарат из группы 5-нитро-

Таблица 1. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика 5-нитроимидазолов [12]

Table 1. Comparative clinical pharmacology characteristics of 5-nitroimidazoles [12]

	Метронидазол	Тинидазол	Секнидазол	Орнидазол
<i>Фармакокинетика</i>				
Биодоступность, %	Не менее 80	Около 100	Около 80	90
Пиковая концентрация препарата в сыворотке крови, мкг/мл	13,5	40–51	36–46	6–36
Время достижения максимальной концентрации вещества, ч	3	2	3–4	3
Период полувыведения, ч	8–10	12–14	20	13
Связывание с белками плазмы, %	Не более 10–20	12	Менее 5	13
Выведение почками, %	40–80 (20% в неизменном виде)	25% в неизменном виде; 12% в виде метаболитов	Выводится в основном с мочой; около 50% принятой дозы экскретируется за 120 ч	60–80% в виде метаболитов; около 4% в неизменном виде
<i>Фармакодинамика</i>				
Механизм действия	Производное 5-нитроимидазола обладает антибактериальным и антипротозойным действием. Восстанавливает 5-нитрогруппу за счет транспортных белков анаэробных бактерий и простейших микроорганизмов. Восстановленная 5-нитрогруппа ингибирует синтез нуклеиновых кислот ДНК клеток микроорганизмов, что приводит к их гибели. Для секнидазола характерен двойной механизм действия: наряду с нарушением репликации ДНК микробов вызывает образование свободных радикалов, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК микроба.			
Спектр активности	<i>T. vaginalis</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptococcus niger</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>T. vaginalis</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>G. lamblia</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Eubacterium</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptococcus niger</i> , <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.	<i>T. vaginalis</i> , <i>E. histolytica</i> и <i>G. lamblia</i>	<i>T. vaginalis</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>G. lamblia</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.
Применение у беременных и кормящих	Противопоказан в I триместре, в период лактации	Противопоказан в I триместре, в период лактации	Рекомендуется не назначать в период беременности (недостаточно данных о безопасности). Противопоказан в период лактации	Противопоказан в I триместре, в период лактации
Доступные в Российской Федерации лекарственные формы	Таблетки, гель для наружного применения, крем для наружного применения, суппозитории вагинальные, капсулы вагинальные, раствор для инфузий	Таблетки, суппозитории вагинальные	Таблетки	Таблетки, таблетки вагинальные, раствор для инфузий
Применение на фоне приема контрацептивов	Возможно снижение контрацептивного эффекта эстрогенов при применении метронидазола	Не оказывает влияния на эффективность контрацепции	Не оказывает влияния на эффективность контрацепции	Не оказывает влияния на эффективность контрацепции

имидазолов. По химической структуре является производным метронидазола, полученным путем замещения группы 2-(гидроксил)этил в основной цепи 5-нитроимидазола на 2-(этилсульфонил)этил. Тинидазол активен в отношении *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а также оказывает бактерицидное действие в отношении анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Veillonella* spp.

Тинидазол – это наиболее современный представитель 5-нитроимидазолов, его преимуществами являются более длительный период полувыведения и благоприятный профиль побочных эффектов. В рандомизированном двойном слепом исследовании частота излечения через 4 нед после окончания терапии у пациенток с БВ при лечении тинидазолом в низкой дозе (500 мг/сут per os 5 дней) была значительно выше в сравнении с терапией метронидазолом (500 мг 2 раза в сутки 5 дней) – 94,5% vs 75% соответственно ($p=0,0013$) [17]. Тинидазол лучше переносится пациентка-

ми ввиду меньшего количества нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [18]. Таким образом, данное средство имеет преимущество перед метронидазолом в лечении БВ, поскольку обладает лучшим фармакокинетическим профилем (продолжительный период полувыведения) и более широким спектром антибактериальной активности. С учетом указанных преимуществ тинидазол одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств США для лечения БВ [19]. Важным достоинством тинидазола следует признать отсутствие влияния на флору даже в высоких разовых дозах (до 2 г) [20].

Тиоконазол сочетает в себе противогрибковое действие в отношении дерматофитов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*, а также дрожжевых и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*albicans* и *non-albicans*) с антибактериальным действием по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Тиоконазол активен в отношении *T. vaginalis*, *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp. и оказывает фунгицидное и бактерицидное действия.

При этом установлено, что тиоконазол достоверно эффективнее угнетает зрелые клетки грибов рода *Candida* (стационарной фазы), чем миконазол и кетоконазол [21].

При сравнении клотримазола, эконазола, кетоконазола, миконазола и тиоконазола именно тиоконазол продемонстрировал наименьшую величину минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и наибольшую эффективность подавления грибов рода *Candida* [22]. Кроме того, тиоконазол вызывал гибель всех изолятов в течение 8 ч, в то время как ни один другой из исследуемых препаратов не приводил к гибели даже одного изолята в течение данного отрезка времени. Важно также отметить, что бактерицидное действие тиоконазола сочетается в себе ингибирование биосинтеза эргостерола с прямым повреждением клеточной мембраны, что с точки зрения фармакологии и микробиологии является важным преимуществом [23].

Тиоконазол подавляет рост большинства возбудителей при концентрациях значительно ниже его МИК: например, рост *S. albicans* подавлялся на 70% при концентрациях тиоконазола 0,2 мкг/мл, в то время как его МИК составляет 6,2 мкг/мл. Приведенные данные коррелируют и с клиническими результатами: 3-дневный режим терапии тиоконазолом значительно превосходил по эффективности 3- и 6-дневные режимы с использованием других имидазолов ($p < 0,01$) [24].

Эффективность и безопасность коротких (3- и 1-дневных) курсов при лечении вульвовагинального кандидоза (ВВК) с помощью тиоконазола подтверждена многочисленными исследованиями [24–26]. Частота излечения (исчезновение симптомов, негативная культура *S. albicans*) пациенток с ВВК при 3-дневных курсах, когда тиоконазол применяли местно в виде аппликаций 2% крема либо вагинальных таблеток (100 мг), по данным разных авторов, колебалась от 69 до 100%. Эффект от лечения при долгосрочном наблюдении (через 28,35 дней) сохранялся в 73–100% случаев [24]. В целом пациентки хорошо переносят 3-дневное лечение тиоконазолом. В большинстве из перечисленных исследований побочные эффекты либо отсутствовали, либо были незначительными [27].

Включенный в состав лидокаин (местный анестетик) стабилизирует нейронную мембрану, ингибируя ионные потоки, необходимые для возникновения и проведения импульсов, тем самым оказывая анестезирующее действие.

Результаты ключевых клинических исследований по оценке эффективности коротких курсов комбинированной антимикробной терапии лекарственным препаратом Гайномакс плюс

На протяжении последних лет в РФ активно применяют препарат Гайномакс, содержащий комбинацию двух действующих веществ в меньших дозировках (150 мг тинидазола, 100 мг тиоконазола). Увеличение дозировок активных действующих веществ позволило изменить режим дозирования препарата и сократить курс лечения (рекомендованный режим составляет 1 раз в сутки в течение 3 дней). Основанием для рекомендации сокращенного курса терапии новым препаратом Гайномакс плюс послужили результаты мультицентрового открытого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Гайномакс плюс у пациенток с ВВК, БВ, трихомониазом или смешанными инфекциями, проведенного в 6 российских центрах в период 2017–2018 гг. [28]. Эти результаты позволили подтвердить эффективность и безопасность нового лекарственного средства, содержащего 300 мг тинидазола, 200 мг тиоконазола, 100 мг лидокаина.

В исследование включили 69 пациенток (52,2% с БВ, 40,6% с ВВК и 7,2% с микст-инфекциями). Полное клиническое из-

Таблица 2. Частота клинического и микробиологического выздоровления у пациенток-участниц исследования

Table 2. Clinical and microbiological recovery rate in patients participating in the study

	Полное выздоровление		Частичное выздоровление		Отсутствие эффекта	
	п	%	п	%	п	%
<i>Клиническое выздоровление</i>						
Всего	75	75,6	20	20,4	3	3,1
БВ	29	82,9	5	14,3	1	2,9
ВВК	21	67,7	9	29,0	1	3,2
Микст-инфекции	41	77,4	10	18,9	2	3,8
<i>Микробиологическое выздоровление</i>						
Всего	66	85,7	–	–	11	14,3
БВ	41	93,2	–	–	3	6,8
ВВК	17	85,0	–	–	3	15,0
Микст-инфекции	8	61,5	–	–	5	38,5

лечение на 10-й день исследования наблюдали у 54 (80,6%) женщин; клиническое улучшение – у 12 (17,9%); отсутствие эффекта отмечено у 1 (1,5%) пациентки. К 30-му дню исследования полное клиническое выздоровление наблюдали у 58 (86,6%) пациенток; клиническое улучшение – у 7 (10,4%); отсутствие эффекта – у 2 (3%). Таким образом, новая лекарственная форма, содержащая увеличенные дозировки действующих веществ и применяемая 1 раз в сутки последовательно в течение 3 дней, является высокоэффективной и безопасной в отношении терапии ВВК и БВ.

Результаты российского клинического исследования позднее подтвердились в зарубежном мультицентровом исследовании [29], куда включили пациенток с ВВК (20,4%), БВ (24,5%), трихомониазом (1%) или смешанными инфекциями (54,1%). Полное клиническое излечение достигнуто у 85,7% пациенток (табл. 2). При этом не зафиксировано серьезных и несерьезных нежелательных явлений, которые бы потребовали прекращения приема препарата. Среди 116 женщин, участвовавших в исследовании, у 17 (14,6%) зарегистрированы нежелательные явления: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (5,2%), соединительной и мышечной ткани (4,3%), кожных покровов (3,4%), местные реакции (3,4%).

Полученные результаты демонстрируют несколько большую микробиологическую эффективность по сравнению с применением фиксированной комбинации 500 мг метронидазола и 100 мг миконазола в отношении БВ (93,2% vs 86,6%) и ВВК (85,0% vs 81,0%) [30].

Нельзя не отметить, что сходные позитивные результаты отмечены при терапии Гайномаксом и ВВК и трихомониаза [31]. Эти исследования подтвердили, что терапевтическая эффективность 3- и 7-дневных курсов терапии Гайномаксом сопоставима, что подтверждено и отечественными авторами [32]. Эффективность тиоконазола при ВВК подтверждена также в рамках международной программы клинических исследований по эффективности и безопасности тиоконазола (36 контролируемых исследований, n=1041) [33].

Важно отметить, что короткие курсы предпочтительны, так как повышают приверженность лечению. При анализе данных по соблюдению рекомендаций врача пациентками показано, что при терапии вульвовагинальных инфекций к 4-му дню нарастает количество отказов от введения суппозитория и в целом 54% женщин не завершают предпи-

санное лечение. Именно 3-дневные курсы при сравнимой эффективности имеют преимущество, что подтверждается клиническими исследованиями, и они также снижают риск развития антибиотикорезистентности [34].

Заключение

Современные знания о микробиологических особенностях возбудителей БВ и ВВК, биохимических процессах, которые сопровождают все этапы патогенеза данных заболеваний, привели к выработке комплексного подхода, который основан на достаточном количестве результатов исследований, накапливающихся десятилетиями. Комбинированная местная терапия неспецифической патологии вульвовагинальной зоны становится особенно актуальной на современном этапе.

Комбинированные препараты обладают высокой активностью в отношении основных возбудителей вагинальных инфекций. Комбинация 3 действующих веществ – 300 мг тинидазола, 200 мг тиоконазола и 100 мг лидокаина – в предлагаемой дозировке имеет фармакокинетические преимущества перед другими 5-нитроимидазолами, что дает возможность применять препарат Гайномакс плюс в течение 3 дней; обладает доказанной эффективностью, в том числе при лечении смешанных инфекций; оптимальным соотношением эффективность/безопасность и может быть рекомендована для широкого применения при лечении БВ, а также вагинальных инфекций смешанной этиологии.

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

1. Дикке Г.Б., Баранов И.И., Байрамова Г.Р. Бактериальный вагиноз: парадокс XXI века. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(4):52-62 [Dikke GB, Baranov II, Bayramova GR. Bacterial vaginosis: paradox of the XXI century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie (Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training)*. 2021;9(4):52-62 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2021-9-4-52
2. Atashili J, Poole C, Ndumbe PM, et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies. *AIDS*. 2008;22(12):1493-501. DOI:10.1097/QAD.0b013e3283021a37

3. Esber A, Vicetti Miguel RD, Cherpes TL, et al. Risk of Bacterial Vaginosis Among Women With Herpes Simplex Virus Type 2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;212:8-17. DOI:10.1093/infdis/jiv017
4. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infection. *Clin Infect Dis.* 2003;36:663-8. DOI:10.1086/367658
5. Borges S, Barbosa J, Teixeira P. Drug Delivery Systems for Vaginal Infections. Frontiers in clinical drug research: anti-infectives. *Bentham Science Publishers.* 2016;2:2-28. DOI:10.2174/9781681081533116020009
6. Schwebke JR, Muzny CA, Josey WE. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014;210:338-43 DOI:10.1093/infdis/jiu089
7. Patterson JL, Stull-Lane A, Giererd PH, Jefferson KK. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis – associated anaerobes. *Microbiology.* 2010;156(Pt. 2):392-9. DOI:10.1099/mic.0.034280-0
8. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов. *Фарматека.* 2020;6:34-42 [Khryanin AA, Knorring GYu. Modern concepts of microbial biofilms. *Pharmateca.* 2020;6:34-42 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2020.6.34-42
9. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология.* 2021;23(1):37-42 [Khryanin AA, Knorring GY. Modern understanding of bacterial vaginosis. *Gynecology.* 2021;23(1):37-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.1.200680
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: РОАГ, 2015 [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. Moscow: ROAG, 2015 (in Russian)].
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginitis in nonpregnant patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):e1-17. DOI:10.1097/AOG.0000000000003604
12. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Ших Е.В. Клинико-фармакологическое обоснование принципов терапии бактериальных вагинозов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(3):134-45 [Lazareva NB, Rebrova EV, Ryzanova AY, Shikh EV. Clinical and pharmacological rationale for principles of therapy for bacterial vaginosis. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(3):134-45 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-3-134-145
13. Thulkar J, Kriplani A, Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(2):243-5. DOI:10.4103/0253-7613.93859
14. Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(4):314-20 [Dukhanin AS, Semioshina OE. Rational choice of vaginal drug formulation. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(4):314-20 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2019-2-4-314-320
15. Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(2):277-93. DOI:10.1016/j.idc.2009.01.004
16. Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога, дерматовенеролога и акушера. III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства». *Эффективная фармакотерапия.* 2015;36:40-6 [Vaginal infections outside and during pregnancy. View of a gynecologist, dermatovenerologist and obstetrician. III Congress "Discussion issues of modern obstetrics". *Effective Pharmacotherapy.* 2015;36:40-6 (in Russian)].
17. Raja IM, Basavareddy A, Mukherjee D, et al. Randomized, double blind, comparative study of oral metronidazole and tinidazole in treatment of bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol.* 2016;48(6):654. DOI:10.4103/0253-7613.194843
18. Armstrong NR, Wilson JD. Tinidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Int J Womens Health.* 2010;1:59-65. DOI:10.2147/ijwh.s4455
19. Donders GGG, Zozzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Exp Opin Pharmacother.* 2014;15(5):645-57. DOI:10.1517/14656566.2014.881800
20. Nailor MD, Sobel JD. Tinidazole for bacterial vaginosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:343-8. DOI:10.1586/14787210.5.3.343
21. Beggs WH. Fungicidal activity of tioconazole in relation to growth phase of Candida albicans and Candida parapsilosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(5):699-701. DOI:10.1128/AAC.26.5.699
22. Lefler E, Stevens DA. Inhibition and killing of Candida albicans in vitro by five imidazoles in clinical use. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25(4):450-4. DOI:10.1128/aac.25.4.450
23. Marriot MS, Brammer KW, Faccini J, et al. Tioconazole, a new broadspectrum antifungal agent: Preclinical studies related to vaginal candidiasis. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(Suppl. 1):1-11. DOI:10.1159/000269562
24. Cohen J. Open comparison of the efficacy, toleration and safety of tioconazole cream and econazole ovules used in the 3-day treatment of patients with vaginal candidiasis. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(1):25-8. DOI:10.1159/000269566
25. Schaetzing A. Tioconazole in the Treatment of Vaginal Candidosis. *Mycoses.* 1988;31(11):584-9. DOI:10.1111/j.1439-0507.1988.tb04412.x
26. Stein GE, Gurwith D, Mummaw N, Gurwith M. Single-dose tioconazole compared with 3-day clotrimazole treatment in vulvovaginal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;29(6):969-71. DOI:10.1128/aac.29.6.969
27. Krohn K, Vinnerberg A. Open comparison of the efficacy, toleration and safety of tioconazole and econazole in the 3-day treatment of vaginal candidiasis. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(Suppl. 1):29-32. DOI:10.1159/000269567
28. Regidor PA, Sailer M. Open Prospective Study to Evaluate the Efficacy of a New Vaginal Pessary Containing 300mg Tinidazole, 200mg Tioconazole and 100mg Lidocaine with a 3-day Regime (Gynomax^{XL}) in the Treatment of Vaginal Infections due to Bacterial Vaginosis, Candidiasis and Mixed Infections. *Biomed J Sci Tech Res.* 2019;12(5):1-11. DOI:10.26717/BJSTR.2019.12.002327
29. Tavmergen E, Acet F, Taner CE, et al. The Efficacy and Safety of Gynomax^{XL} Vaginal Ovule in the Treatment of Common Vaginal Infections: A Single-Arm Clinical Trial, Gyno-Türk. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;31(4):120-8. DOI:10.5336/jcog.2021-85924
30. Ozyurt E, Toykulyeva MB, Danilyans IL, et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran)-a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;74(1):35-43. DOI:10.1016/s0020-7292(01)00388-5
31. Волков В.Г., Захарова Т.В. Оптимизация предоперационной подготовки женщин с цервикальными неоплазиями высокой степени. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):243-6 [Volkov VG, Zakharova TV. Improving preoperative management of women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):243-6 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2019-2-3-243-246
32. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В., и др. Лечение вагинитов при беременности. *Акушерство и гинекология.* 2020;4:190-4 [Katkova NYu, Guseva OI, Kachalina OV, et al. Treatment of vaginitis during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2020;4:190-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.4.190-194
33. Henderson JT, Neilson W, Wilson AB, Jevons S. Tioconazole in the treatment of vaginal candidiasis. An international clinical research program. *Gynakol Rundsch.* 1983;23(Suppl. 1):42-60. DOI:10.1159/000269570
34. Исследование «Оценка приверженности терапии гинекологических инфекций». М.: Romir, 2020 [Study "Evaluation of adherence to therapy for gynecological infections". Moscow: Romir, 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Репродуктивная функция больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA-стадии в анамнезе: когортное исследование

Л.Г. Джанашвили[✉], Н.А. Хачатрян, Т.А. Назаренко, А.М. Бирюкова, И.Е. Дмитриева

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

Аннотация

Цель. Определить тактику лечения, направленную на реализацию репродуктивной функции у пациенток, имеющих атипическую гиперплазию и рак эндометрия IA-стадии в анамнезе.

Материалы и методы. Обследованы 150 женщин в возрасте 21–42 лет, из них 78 пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (1-я группа) и 72 – с аденокарциномой эндометрия IA-стадии (2-я группа).

Результаты. Определена возможность спонтанной беременности после завершения лечения у молодых женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом без дополнительных факторов бесплодия с наличием противоопухолевого патоморфоза 3–4-й степени и рецептивным эндометрием. Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов показана при сниженных параметрах овариального резерва, а также молодым женщинам с неопределенными репродуктивными намерениями и высоким риском рецидивирования онкологического процесса. Определены показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий и модифицированы схемы проведения экстракорпорального оплодотворения.

Заключение. Персонализированный подход к достижению беременности у больных, имеющих атипическую гиперплазию или рак эндометрия IA-стадии в анамнезе, основанный на индивидуальной оценке состояния репродуктивной системы и репродуктивных намерений пациенток, позволил повысить частоту наступления беременности до 34,5% на пролеченную пациентку.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Джанашвили Л.Г., Хачатрян Н.А., Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Дмитриева И.Е. Репродуктивная функция больных с атипической гиперплазией и раком эндометрия IA-стадии в анамнезе: когортное исследование. Гинекология. 2022;24(4):277–282. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201670

ORIGINAL ARTICLE

The reproductive function of patients with prior atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer treatment: cohort study

Lana G. Dzhnashvili[✉], Nelly A. Khachatryan, Tat'iana A. Nazarenko, Al'mina M. Biriukova, Irina E. Dmitrieva

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

Abstract

Aim. To define the management of realization of reproductive function implementation in patients experienced atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer IA stage.

Materials and methods. 150 patients aged 21–42 years were included. Among them 78 patients with atypical endometrial hyperplasia (group 1) and 72 – with endometrial cancer IA stage (group 2). General clinical, anamnestic and laboratory examination and follow-up with monitoring of gonadotropins and steroid hormones, as well as pelvic ultrasound supplemented with outcomes of reproductive function and in vitro fertilization (IVF) programs.

Results. It was shown a possibility of spontaneous pregnancy in young patients with regular cycles without other infertility factors with pathomorfosis 2–3 stages and the endometrial receptivity. The practicability of IVF-programs with frozen oocytes and embryo transfer in young women with a lower ovarian reserve and high-risk cancer relapse was demonstrated when their reproductive plan was uncertain.

Conclusion. The reproductive function in patients who experienced atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer IA stage might be realized through a personified approach using assisted reproductive technologies and modified IVF-programs with frozen oocytes and embryo transfer.

Keywords: atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, assisted reproductive technologies

For citation: Dzhnashvili LG, Khachatryan NA, Nazarenko TA, Biriukova AM, Dmitrieva IE. The reproductive function of patients with prior atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer treatment: cohort study. Gynecology. 2022;24(4):277–282. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201670

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Джанашвили Лана Георгиевна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог научно-клинического отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: lana.janashvili@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2891-3974

Хачатрян Нелли Артуровна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог научно-клинического отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-6833-1787

Назаренко Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, проф., дир. Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-5823-1667

[✉]Lana G. Dzhnashvili – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: lana.janashvili@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2891-3974

Nelly A. Khachatryan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-6833-1787

Tat'iana A. Nazarenko – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-5823-1667

Введение

Атипичская гиперплазия и рак эндометрия (РЭ) IA-стадии – часто диагностируемые гинекологические заболевания, в том числе и в молодом возрасте. При этом вероятность прогрессирования атипичской гиперплазии эндометрия в инвазивный РЭ составляет 25–59% [1].

Рак тела матки (РТМ) занимает значительную долю (5,3%) в структуре онкологических заболеваний женщин в возрасте 30–59 лет, при этом около 68% пациенток находятся в репродуктивном возрасте [2, 3]. В 80% случаев РТМ обнаруживают эндометриальную аденокарциному. В клинических рекомендациях «Рак тела матки и саркомы матки», одобренных Научно-практическим советом Минздрава России [4], выделяют 2 патогенетических типа РТМ. Аналогичные 2 типа эндометриальной карциномы ранее предложены J. Vokhman [5].

Первый патогенетический вариант (более частый) обычно развивается в более молодом возрасте на фоне длительной гиперэстрогении и гиперплазии эндометрия. У таких больных часто наблюдается ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, гипертензия, мультифолликулярные яичники или синдром поликистозных яичников. Опухоли первого патогенетического типа обычно высокодифференцированные, имеют благоприятный прогноз выживаемости и хорошо поддаются лечению прогестагенами [4]. *Второй* патогенетический тип – опухоли эндометрия, в основном низкодифференцированные, имеют менее благоприятный прогноз выживаемости, возникают у женщин позднего возраста и не поддаются терапии прогестагенами [4].

Формирование первого патогенетического типа начальных форм РТМ (эндометриальной карциномы) у молодых женщин зачастую происходит на фоне эндокринно-метаболических нарушений [5, 6], ожирения [5, 7, 8], поликистозных яичников [9, 10], олигоменореи/ановуляции, относительной гиперэстрогении при отсутствии прогестерона [7]. Наличие в эндометрии рецепторов к половым стероидам служит патогенетическим обоснованием возможности гормонального лечения начальных форм РЭ [11], что стало предпосылкой для использования в клинической практике самостоятельной гормонотерапии у этого контингента больных [11]. Задачей терапии является излечение пациентки за счет достижения полного противоопухолевого патоморфоза, то есть ликвидации опухолевых клеток, что дает возможность сохранения матки и реализации репродуктивной функции женщинами, желающими родить ребенка [11–16].

Длительное использование гормональной терапии для лечения начальных форм РЭ как в международной практике, так и в нашей стране, продемонстрировало ее эффективность [11–16]. Излечение больных и достижение ремиссии заболевания после завершения лечения прогестагенами дает пациенткам возможность родить детей, однако частота рецидива заболевания после гормонотерапии достаточно велика (от 20 до 60%, по данным ряда авторов), что диктует необходимость скорейшей реализации репродуктивной функции [11–15]. Следует отметить, что консервативное лечение прогестагенами используется для обеспечения репродуктивной функции, его нельзя рассматривать как абсолютное средство излечения больных, поскольку частота рецидивов на-

чального РЭ весьма высока – от 20 до 60% в течение 6–9 мес после констатации ремиссии [11–15]. Вместе с тем результаты опубликованных исследований указывают на невысокую частоту наступления беременности у женщин, достигших ремиссии: эти показатели варьируют от 7 до 18–20% [12, 13, 17].

Поиск эффективных и безопасных подходов для наступления беременности у пациенток, имеющих в анамнезе атипичскую гиперплазию и начальные формы РЭ, является актуальной и пока не решенной задачей. Не определены группы женщин, имеющих возможность беременеть самостоятельно, и сроки, оптимальные для наступления беременности. Не разработаны показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также эффективные модифицированные программы, способные обеспечить наступление беременности у этого контингента больных.

Цель исследования – определить тактику, направленную на реализацию репродуктивной функции у пациенток, имеющих атипичскую гиперплазию эндометрия и рак IA-стадии в анамнезе.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст пациенток 21–42 года;
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- подтвержденный гистологический диагноз атипичской гиперплазии или РЭ на момент манифестации заболевания;
- подтвержденный диагноз ремиссии заболевания на основании гистологического исследования (лечебный патоморфоз);
- заключение врача онколога-гинеколога с разрешением использования программ ВРТ.

Критерии невключения:

- крайне сниженные показатели овариального резерва, невозможность получить собственный ооцит (концентрация антимюллерова гормона – АМГ $\leq 0,2$ нг/мл);
- отсутствие признаков наличия антральных фолликулов по данным ультразвукового (УЗ) мониторинга;
- РЭ с инвазией в миометрий по результатам магнитно-резонансной томографии;
- наличие новообразований других органов;
- тяжелое соматическое состояние пациентки, не позволяющее проводить овариальную стимуляцию и пункцию яичников.

Участники исследования

Согласно указанным критериям соответствия нами отобраны 150 пациенток, проходивших консервативное лечение по поводу атипичской гиперплазии эндометрия или рака IA-стадии. Излечение заболевания на момент обращения подтверждено:

Бирюкова Альмина Михайловна – канд. мед. наук, зав. по клинической работе научно-образовательного центра вспомогательных репродуктивных технологий им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Дмитриева Ирина Евгеньевна – аспирант, ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-5119-3816

Al'mina M. Biriukova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Irina E. Dmitrieva – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-5119-3816

- результатами ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии, указывающими на отсутствие патологических процессов в эндо-/миометрии;
- данными гистероскопии и гистологического исследования биоптатов эндометрия, свидетельствующими об отсутствии атипических клеток и состоянии патоморфоза 4-й степени у 52% больных атипической гиперплазией и у 57% пациенток с начальным РЭ.

Противоопухолевый патоморфоз 3-й степени по классификации Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка зарегистрирован у 41% больных атипической гиперплазией и у 49% женщин с начальным РЭ. Результаты гистологического исследования эндометрия и заключения по его состоянию получены в отделении онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Средний возраст пациенток составил 35,9±1,2 года. Социально значимым аспектом являлось то, что 93% женщин не имели детей и хотели бы иметь их в будущем.

В соответствии с характером патологии эндометрия пациенток разделили на 2 группы:

- 1-я группа – женщины с атипической гиперплазией (n=78, средний возраст на момент обращения – 35,1±1,1 года);
- 2-я группа – пациентки с аденокарциномой эндометрия IA-стадии (n=72, средний возраст – 36,7±1,3 года).

Методы оценки целевых показателей

Осуществляли сбор анамнестических данных, выполняли общеклинические методы исследования, производили определение концентраций гонадотропинов, АМГ, половых стероидов, в том числе андрогенов, а также УЗ-оценку состояния органов малого таза с определением структуры яичников и числа антральных фолликулов в них, толщины и структуры эндометрия. УЗИ проводили исходно и в динамике мониторинга собственного или индуцированного цикла. Всего программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) проведены 132 (88%) женщинам, при этом 33 (31,3%) из них – в рамках предварительной криоконсервации ооцитов по показаниям и методикам, описанным ниже. Программы ЭКО с целью достижения беременности выполнены 85 пациенткам, при этом осуществлено 95 программ с переносом эмбрионов в цикле стимуляции яичников, 102 протокола – с переносом криоконсервированных эмбрионов в модифицированных протоколах.

Перед началом протокола ВРТ пациенток обследовали в соответствии с приказом №107н¹ «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», утвержденным Минздравом России 30.08.2012.

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №1298 от 22.11.2018). Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании с целью достижения беременности после констатации ремиссии онкологического заболевания, одобренное междисциплинарным консилиумом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Статистический анализ

Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет статистических программ GraphPad

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациенток обеих групп с использованием t-теста

Table 1. Comparative characteristics of both groups by t-test

Факторы риска	Атипическая гиперплазия эндометрия (n=78)	Рак эндометрия IA-стадии (n=72)	p
Миома матки	20 (25,6%)	39 (54,2%)	0,001
Поликистозные яичники (по данным УЗИ)	21 (26,9%)	36 (50,0%)	0,003
Избыточная масса тела	48 (61,5%)	48 (66,7%)	0,315
Висцеральное ожирение	31 (39,7%)	40 (55,6%)	0,038
Артериальная гипертензия	23 (29,5%)	28 (38,9%)	0,149
Сахарный диабет 2-го типа	4 (5,1%)	15 (20,8%)	0,004
Гиперинсулинемия	4 (5,1%)	15 (20,8%)	0,004
Инсулинорезистентность	10 (12,8%)	17 (23,6%)	0,066
Гирсутизм	13 (16,7%)	22 (30,6%)	0,034
Гиперандрогения	8 (10,3%)	16 (22,2%)	0,038
Нарушение менструального цикла	54 (69,2%)	52 (72,2%)	0,412
Примечание. Полу жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.			

Prism v. 8.0.2 (GraphPad Software, США). Для оценки нормальности распределения применяли тест Д'Агостино–Пирсона. Параметрические данные сравнивали с использованием t-теста, непараметрические – с применением теста Манна–Уитни. Оценку значимости факторов риска в прогнозе рецидивирования атипической гиперплазии и РЭ проводили при помощи двустороннего точного теста Фишера с расчетом относительного риска и отношения шансов. Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе клинических характеристик пациенток 1-й группы установлено, что 35% женщин имели нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, 11% – по типу вторичной аменореи, у 56% больных отсутствовала овуляция. Частота встречаемости избыточной массы тела не различалась в группах, составив 61,5 и 66,7% соответственно. Нарушение менструального цикла сопровождалось формированием мультифолликулярных яичников у 60% пациенток.

Статистически значимые эндокринно-метаболические нарушения обнаружены у женщин 2-й группы, имеющих РЭ IA-стадии, по таким факторам риска, как висцеральное ожирение ($p=0,038$); поликистозные яичники по данным УЗИ ($p=0,009$); гирсутизм ($p=0,034$); гиперандрогения ($p=0,038$); сахарный диабет 2-го типа ($p=0,004$); гиперинсулинемия ($p=0,004$; табл. 1).

Эти результаты согласуются с данными литературы о том, что в основе формирования начальных форм РЭ лежат эндокринно-метаболические нарушения [5, 6]. Наиболее значимыми из них являются ожирение [5, 7, 8], олиго-/аменорея [7], хроническая ановуляция с формированием мультифолликулярных/поликистозных яичников [7, 9, 10].

Следует отметить, что эндокринно-метаболические нарушения встречались чаще и имели более выраженный характер у пациенток с РЭ. Так, у 34,7% больных РЭ по сравнению с 13,5% женщин с атипической гиперплазией

¹Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/8023-prikaz-o-poryadke-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-protivopokazaniyah-i-ogranicheniyah-k-ih-primeneniyu>. Ссылка активна на 15.07.2022.

диагностирован классический синдром поликистозных яичников 1-го фенотипа.

Характерной особенностью стал тот факт, что лишь у 11% больных имели место клинические проявления заболевания в виде межменструальных кровяных выделений, аномальных маточных кровотечений. У 89% женщин диагностика заболевания стала «гистологической находкой» в рамках диспансерного наблюдения, диагностики причин бесплодия, подготовки к программам ЭКО. Полученные данные показали, что при начальных формах РЭ в большинстве случаев отсутствуют специфические клинические симптомы, а диагностика заболевания происходит при гистологическом исследовании биоптата эндометрия, полученного в результате гистероскопии и выскабливания эндометрия по другим показаниям. Все это позволило сделать вывод, что начальные формы РЭ в основном являются гистологическим диагнозом.

Наличие более чем у 1/2 больных обеих групп ановуляции и нарушений менструального цикла заставило планировать способы достижения беременности индивидуально в зависимости от состояния репродуктивной системы пациенток и их репродуктивных намерений. Для этой цели нами разработан персонализированный подход к достижению беременности у пациенток с атипической гиперплазией и РЭ IA-стадии в анамнезе (рис. 1).

Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов проведена у 47 женщин, показаниями к ней у 33 пациенток послужили поздний репродуктивный возраст ($38,2 \pm 2,1$ года) и сниженные показатели овариального резерва (концентрация АМГ – $0,6 \pm 0,2$ нг/мл). Обоснованием стало то, что проводимое лечение и время до достижения лечебного патоморфоза способны негативно сказаться на репродуктивных возможностях пациенток. Проведена стандартная программа ЭКО в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Эмбрионы криоконсервированы у 27 женщин ($1,5 \pm 0,7$ на 1 женщину). У 6 женщин эмбрионы, пригодные для криоконсервации, не получены. При достижении стойкой ремиссии 20 женщинам проведен перенос размороженных эмбрионов, у 4 (18%) из них наступила беременность.

Из всех наблюдаемых пациенток 14 женщин находились в возрасте от 21 до 27 лет (средний возраст $24,3 \pm 2,7$ года). Они имели высокий риск рецидивирования онкологического процесса и в то же время не высказывали определенных репродуктивных намерений. Перед началом терапии онкологического заболевания им проведена программа ЭКО в протоколе с антагонистами ГнРГ и заменой триггера овуляции. Криоконсервировано $13,7 \pm 5,1$ зрелых ооцитов на лечебную пациентку. Женщины продолжали наблюдаться у врача – онколога-гинеколога и использовали внутриматочные контрацептивы до решения репродуктивных задач.

Вопрос о возможности наступления самостоятельной беременности у женщин после завершения лечения не освещен в литературе. Мы определили характеристики пациенток, у которых самостоятельная беременность возможна. Ими стали:

- возраст до 35 лет;
- стабильный менструальный цикл с подтвержденной овуляцией;
- проходимые маточные трубы;
- фертильная сперма партнера;
- наличие функционального эндометрия.

В общей группе больных таких женщин оказалось лишь 18 (12%). За период наблюдения, который составил 4–6 мес, беременность наступила у всех 18 (100%) пациенток.

Рис. 1. Персонализированный подход к достижению беременности у пациенток с атипической гиперплазией и РЭ IA-стадии в анамнезе.

Fig. 1. The personalized approach of infertility treatment in patients with prior atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer treatment.



Еще 85 женщин для достижения беременности безальтернативно нуждались в использовании ВРТ. Из них у 75 пациенток показаниями являлись невозможность наступления самостоятельной беременности вследствие олиго-/аменореи и ановуляции, а у 10 женщин с регулярными овуляторными циклами зафиксирован мужской фактор бесплодия. Стимуляцию яичников проводили в протоколе с антагонистами ГнРГ. У 55 женщин меняли триггер овуляции из-за риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. Частота наступления беременности при переносе эмбриона в лечебном цикле составила лишь 9,2%, причем все беременности наступили у женщин, имеющих регулярный овуляторный менструальный цикл и мужской фактор бесплодия. Частота наступления беременности среди них оказалась равна 19% на перенос эмбриона. У женщин, имеющих ановуляцию и поликистозные яичники, факт наступления беременности не установлен. При этом преовуляторная толщина эндометрия составила $6,1 (\pm 0,6)$, $5,7 (\pm 0,07)$, преовуляторные уровни эстрадиола – 6243 ± 989 нмоль/л, полученно $10,5 (\pm 1,5)$ зрелых ооцитов на цикл стимуляции.

Представленные данные заставили нас отказаться от переноса эмбриона в лечебном цикле у женщин с ановуляцией и поликистозными яичниками ввиду риска развития гиперстимуляции яичников, высоких концентраций эстрадиола, неадекватной трансформации эндометрия, что не только неблагоприятно сказывалось на возможности достижения беременности, но и являлось фактором риска для женщин, переносивших гормонозависимую патологию эндометрия. При этом нами избрана тактика сегментации лечебного цикла с последующим переносом криоконсервированных/ размороженных эмбрионов.

Нами разработан модифицированный протокол для переноса криоконсервированных эмбрионов у бесплодных



женщин с атипической гиперплазией и РЭ IA-стадии в анамнезе (рис. 2).

Модифицированные протоколы переноса криоконсервированных эмбрионов применены у 75 женщин с атипической гиперплазией и РЭ IA-стадии в анамнезе, при этом частота наступления беременности на перенос эмбриона составила 23,1%.

Основанием для использования специального протокола стал факт отсутствия у пациенток регулярного менструального цикла и овуляции, следовательно, осуществить перенос в естественном цикле мы не могли. С другой стороны, было небезопасно назначать заместительную терапию, предполагающую введение значительных доз экзогенных эстрогенов. Исходя из этих ограничений, мы проводили стимуляцию яичников ингибиторами ароматазы для обеспечения монофолликулярного роста. В качестве триггера овуляции назначали агонисты ГнРГ. Лютеиновую фазу поддерживали препаратами прогестерона.

Заключение

В основе формирования первого патогенетического типа РЭ лежат гиперандрогения и инсулинорезистентность, относительная гиперэстрогения у женщин, имеющих нарушение менструального цикла и хроническую ановуляцию, висцеральный тип ожирения, поликистозные яичники с гиперплазией стромы. В группе женщин с атипической гиперплазией выявлено, что патология эндометрия сопряжена с избыточной массой тела у 61,5% больных, преимущественно с гиноидным типом ожирения, олигоовуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы, относительной гиперэстрогенией, мультифолликулярными яичниками.

Спонтанная беременность после завершения лечения зафиксирована у молодых женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом без дополнительных факторов бесплодия, с наличием патоморфоза 2–3-й степени и рецептивным эндометрием. Доля таких пациенток составила 12% среди всех наблюдаемых нами больных, частота наступления беременности – 100%, беременность наступала в течение первых 4–6 мес после завершения лечения.

Предварительная криоконсервация ооцитов/эмбрионов показана при сниженных параметрах овариального резерва, а также молодым женщинам с неопределенными репродуктивными намерениями и высоким риском рецидивирования онкологического процесса. В группе пациенток, которым проведено ЭКО, показанием для этого служили нарушения менструального цикла по типу олиго-/аменореи, а также хроническая ановуляция, поликистозные яичники, наличие других факторов бесплодия, поздний репродуктивный возраст, отсутствие самостоятельной беременности в течение 6 мес после окончания лечения. При формиро-

вании «тонкого» эндометрия (М-эхо < 5 мм) рекомендуется криоконсервация эмбрионов.

Учитывая эстрогензависимое заболевание в анамнезе, при планировании криопереноса не рекомендовано назначение циклической гормональной терапии с использованием препаратов эстрогенов. При наличии регулярного овуляторного менструального цикла целесообразно проводить перенос в естественном цикле с применением гестагенов в качестве поддержки лютеиновой фазы и посттрансферного периода. При ановуляции можно использовать ингибиторы ароматазы для стимуляции монофолликулярного роста и препараты прогестерона с целью формирования полноценной лютеиновой фазы.

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.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

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. Проведение исследования одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (протокол №1298 от 22.11.2018). Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании с целью достижения беременности после констатации ремиссии онкологического заболевания, одобренное междисциплинарным консилиумом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of (protocol №1298 from 22.11.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(2):135-6. DOI:10.1055/s-0034-1396256
- Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
- Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России. *Онкогинекология.* 2015;3:40-3 [Sushinskaya TV, Zhordania KI, Payanidi YuG. Analytical aspects of oncological diseases of the female population of Russia. *Gynecologic Oncology.* 2015;3:40-3 (in Russian)].
- Клинические рекомендации. Рак тела матки и саркомы матки. М.: Минздрав России, 2021. Режим доступа: <https://trcrst.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii/%D0%A0%D0%B0%D0%BA%20%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8%20%D0%B8%20>

- %D1%81%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D1%8B%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf. Ссылка активна на 15.07.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. Rak tela matki i sarkomy matki. Moscow: Minzdrav Rossii, 2021. Available at: <https://rrcrst.ru/content/klinicheskie-rekomendaczii/%D0%A0%D0%B0%D0%BA%20%D1%82%D0%B5%D0%B0%D0%B0%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8%20%D0%B8%20%D1%81%D0%B0%D1%80%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D1%8B%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8.pdf>. Accessed: 15.07.2022 (in Russian)].
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7. DOI:10.1016/0090-8258(83)90111-7
 6. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the united states: a study in the SEER-medicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(1):261-7. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-14-0923
 7. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, et al. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(2):257-66. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2011.08.002
 8. Arem H, Park Y, Pelsler C, et al. Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):342-9. DOI:10.1093/jnci/djs530
 9. Ding D-C, Chen W, Wang J-H, Lin S-Z. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: A population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12608. DOI:10.1097/MD.00000000000012608
 10. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003;361(9371):1810-2. DOI:10.1016/s0140-6736(03)13409-5
 11. Gracia C, Woodruff TK, editors. *Oncofertility Medical Practice. Clinical Issues and Implementation.* Berlin: Springer, 2012. DOI:10.1111/aogs.12053
 12. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: МИА, 2005 [Novikova EG, Chulkova OV, Pronin SM. Predrak i nachal'nyi rak endometriia u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Moscow: MIA, 2005 (in Russian)].
 13. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2007;1-2:50-3 [Chulkova OV, Novikova EG, Pronin SM. Organ-preserving and functionally sparing therapy for early endometrial cancer. *Tumors of female reproductive system.* 2007;1-2:50-3 (in Russian)].
 14. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2010;93:1286-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.009
 15. Corzo C, Santillan NB, Westin SN, Ramirez PT. Updates on conservative management of endometrial cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(2):308-13. DOI:10.1016/j.jmig.2017.07.022
 16. Tock S, Jadoul P, Squifflet JL, et al. Fertility Sparing Treatment in Patients With Early Stage Endometrial Cancer, Using a Combination of Surgery and GnRH Agonist: A Monocentric Retrospective Study and Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:240. DOI:10.3389/fmed.2018.00240
 17. Chao A-S, Chao A, Wang C-J, et al. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(1):62-6. DOI:10.1016/j.tjog.2009.10.006

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное овуляторными нарушениями

А.Р. Тен[✉], Т.А. Обоскалова, А.В. Воронцова

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. После эпизода аномального маточного кровотечения особенно важно восстановление рецептивности эндометрия как для профилактики рецидива аномального маточного кровотечения, так и для дальнейшей реализации репродуктивных планов женщины.

Цель. Изучить экспрессию стероидных рецепторов эндометрия у женщин репродуктивного возраста после эпизода аномального маточного кровотечения, обусловленного овуляторной дисфункцией, на фоне гормональной терапии микронизированным прогестероном или комбинированным оральным контрацептивом с биоидентичным эстрогеном и диеногестом.

Материалы и методы. Проведено когортное проспективное исследование. В исследовании приняли участие 70 женщин в возрасте 18–40 лет, наблюдавшихся с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными овуляторной дисфункцией, на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ в ГАЗ СО ГКБ №40 г. Екатеринбурга в период с 2016 по 2018 г., получавших после эпизода кровотечения комбинированный оральный контрацептив с биоидентичным эстрогеном и диеногестом или микронизированный прогестерон.

Результаты. На фоне проводимой терапии выявлены различные изменения экспрессии эстрогенных и прогестероновых рецепторов в стромальном и железистом компоненте эндометрия на протяжении 6 мес наблюдения.

Обсуждение. Изменение экспрессии стероидных рецепторов и рецептивность эндометрия на фоне гормонотерапии имеют схожую динамику, хотя есть определенные тенденции, позволяющие выбрать тот или иной вариант гормонального препарата.

Заключение. В связи с отсутствием полного восстановления экспрессии стероидных рецепторов и рецептивности эндометрия даже на протяжении 6 мес применения гормональных препаратов короткие курсы гормональной реабилитации после аномального маточного кровотечения, обусловленного овуляторной дисфункцией, недостаточны, требуются постоянная гормональная контрацепция или периодические курсы прогестагенов для предотвращения рецидива пролиферативного процесса в эндометрии.

Ключевые слова: аномальное маточное кровотечение, овариальная дисфункция, эстрогенные рецепторы эндометрия, прогестероновые рецепторы эндометрия, комбинированный оральный контрацептив, диеногест, микронизированный прогестерон

Для цитирования: Тен А.Р., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В. Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное овуляторными нарушениями. Гинекология. 2022;24(4):283–288. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201746

ORIGINAL ARTICLE

Endometrial receptivity during hormonal therapy in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding due to ovulatory disorders

Angelica R. Ten[✉], Tatyana A. Oboskalova, Anna V. Vorontsova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Background. After an episode of abnormal uterine bleeding, it is of critical importance to restore endometrial receptivity to prevent the recurrence of abnormal uterine bleeding and implement reproductive plans.

Aim. To study endometrial steroid receptor expression in women of reproductive age after an episode of abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction during micronized progesterone or combined oral contraceptive therapy with bioidentical estrogen and dienogest.

Materials and methods. A cohort prospective study was conducted. The study included 70 females aged 18–40 years who were observed with abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction at the Department of Obstetrics and Gynecology of Ural State Medical University based at the Yekaterinburg Municipal Hospital №40 from 2016 to 2018. After a bleeding episode, the patients received a combined oral contraceptive with bioidentical estrogen and dienogest or micronized progesterone.

Results. During therapy, variable changes in the expression of estrogen and progesterone receptors in the stromal and glandular components of the endometrium during the 6-month follow-up were observed.

Discussion. Changes in steroid receptor expression and endometrial receptivity during hormone therapy are similar, although certain trends are identified which can guide the choice of hormone therapy.

Conclusion. Due to the lack of complete recovery of steroid receptor expression and endometrial receptivity, even 6 months after hormonal treatment, short courses of hormonal rehabilitation after abnormal uterine bleeding due to ovulatory dysfunction are not sufficient, and permanent hormonal contraception or periodic courses of progestogens are required to prevent a relapse of the endometrial proliferation.

Keywords: abnormal uterine bleeding, ovarian dysfunction, endometrium estrogen receptor, endometrium progesterone receptor, combined oral contraceptive, dienogest, micronized progesterone

For citation: Ten AR, Oboskalova TA, Vorontsova AV. Endometrial receptivity during hormonal therapy in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding due to ovulatory disorders. Gynecology. 2022;24(4):283–288. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201746

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тен Анжелика Рагиповна – ассистент каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: tenar79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6349-9756

[✉]Angelica R. Ten – Assistant, Ural State Medical University. E-mail: tenar79@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6349-9756

Введение

Большинство исследований, посвященных проблеме аномальных маточных кровотечений (АМК), проведено у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе, клинические рекомендации также сосредоточены в основном на пери- и постменопаузальных АМК [1–4]. Проблема АМК именно в репродуктивном возрасте остается до конца не решенной, хотя в этой ситуации речь идет не только о сохранении здоровья женщины, но и о реализации ее репродуктивной функции [1, 2].

АМК в репродуктивном возрасте ассоциированы с различными видами функциональных и органических нарушений репродуктивной системы женщин. В частности, одной из наиболее частых причин является нарушение соотношения эстрогенов и прогестагенов, воздействующих на ткань-мишень – эндометрий, поэтому по классификации The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) они регистрируются как АМК-О [4]. Эндометрий является гормоночувствительной тканью, и его функционирование зависит от изменений уровня половых гормонов [5, 6]. В свою очередь, чувствительность ткани к гормональному воздействию определяется количеством и функциональной активностью эстрогенных и прогестероновых рецепторов [7, 8]. Морфологическое состояние эндометрия при АМК-О может быть различным: от неполноценной секреции до гиперплазии, в том числе атипичической [1, 3]. В таких случаях АМК-О переходит в разряд АМК-М согласно FIGO [4]. После остановки АМК хирургическим или консервативным способом важно восстановление рецептивности эндометрия как для профилактики рецидива АМК, так и для дальнейшей реализации репродуктивных планов пациенток.

Цель исследования – изучение экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам у женщин репродуктивного возраста после эпизода АМК-О, обусловленного овуляторной дисфункцией, на фоне гормональной терапии микронизированным прогестероном или комбинированным оральным контрацептивом (КОК) с биоидентичным эстрогеном и диеногестом.

Материалы и методы

На базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ в ГАУЗ СО «Городская клиническая больница №40» г. Екатеринбурга (главный врач – А.И. Прудков) в период с 2016 по 2018 г. проведено когортное проспективное исследование, в котором приняли участие 70 женщин в возрасте 18–40 лет, средний возраст 30,3 (4,9) года, наблюдавшихся с АМК-О. Всем женщинам с целью остановки кровотечения выполнены электрическая вакуумная аспирация или выскабливание эндометрия в условиях гинекологического стационара под внутривенным обезболиванием под контролем гистероскопии. После эпизода кровотечения с целью профилактики рецидива АМК и коррекции патологического состояния эндометрия назначалась гормональная терапия. С этой целью пациентки разделены на 2 группы, рандомизация проводилась с применением программы – генератора случайных чисел Rand Stuff: 1-й группе пациенток (n=35)

Табл. 1. Оценка характера экспрессии по показателю H-Score (количественная оценка)

Table 1. Assessment of the expression pattern using H-Score (quantitative assessment)

Процент окрашенных клеток, %	Характер экспрессии
0–10	Отсутствие экспрессии
11–100	Слабая экспрессия
101–200	Умеренная экспрессия
201–300	Выраженная экспрессия

назначался КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом, 2-й группе (n=35) – микронизированный прогестерон.

Для оценки рецепторного аппарата эндометрия и его морфологического строения на фоне гормонального лечения и после его завершения проводилась пайпель-биопсия, на 23–25-й день менструального цикла через 3 и 6 мес гормональной терапии.

Материал эндометрия, полученный как при первичном исследовании, так и при динамических пробах, фиксировался в течение 24 ч в 10% растворе нейтрального формалина, затем заливался в парафин. Серии гистологических срезов толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван Гизону (определение соединительной ткани). Исследование проводилось на микробиологическом микроскопе HUMASCOPE Premium (ЗАО «Аналитика», Россия) с диодным источником освещения 3 Вт, под малым и большим увеличением: 40×/0,65 и 100×/1,25 (иммерсионная микроскопия). В срезах определяли количество, форму, просвет и содержимое железистых крипт, их пространственное расположение, четкость отграничения; оценивали состояние поверхностного и железистого эпителия (форму и размеры клеток, апикальный край, наличие многоядерности, наличие атипичических эпителиальных клеток, индифферентных эпителиальных элементов, форму, расположение и размеры ядер, наличие митозов). По форме и размерам клеток, выраженности отека, степени выраженности фиброза, при наличии клеточной инфильтрации, дистрофических изменений определяли состояние стромы; давали характеристику сосудам эндометрия.

Иммуногистохимический анализ включал в себя оценку экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и их соотношения. Подсчет рецепторов осуществлялся на 100 клеток или в стандартных 10 полях зрения.

Шкала оценки экспрессии рецепторов (табл. 1): отдельно оценивается содержание рецепторов к эстрогену (ER-α) и рецепторов к прогестерону (PgR) в железистом и стромальном компонентах, а также их соотношение (PgR к ER). Для оценки используют показатель H-Score: $H\text{-score} = 3a + 2b + 1c$, где *a* – процент интенсивно окрашенных клеток, *b* – процент умеренно окрашенных клеток, *c* – процент слабо окрашенных клеток [8].

Установлено, что соотношение рецепторов к прогестерону и к эстрогенам напрямую влияет на рецептивность эндометрия. Соотношение показателей экспрессии рецепторов про-

Обоскалова Татьяна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0711-7896; SPIN-код: 9364-2321

Воронцова Анна Валерьевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: a_valerevna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0509-3328; SPIN-код: 1556-6528

Tatyana A. Oboskalova – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: oboskalova.tat@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0711-7896; SPIN code: 9364-2321

Anna V. Vorontsova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University. E-mail: a_valerevna@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0509-3328; SPIN code: 1556-6528

Таблица 2. Динамика показателей экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону у женщин с АМК-О на фоне гормональной терапии (по группам)

Table 2. Change of estrogen and progesterone receptor expression in females with AUB-O during hormonal therapy (by group)

Период	Группа	ER		PgR		P
		Железы M(SD) Me	Строма M(SD) Me	Железы M(SD) Me	Строма M(SD) Me	
До лечения	1	191 (41) 200	188,9 (19,3) 192	188,4 (55,6) 199	173,9 (16,9) 178	0,9–1,0
	2	188,4 (41,3) 199	189,9 (18,4) 194	184,6 (55,8) 195	173,1 (17) 177	
Через 3 мес	1	217 (20,5) 218	210,7 (23,1) 212,5	156,8 (50,3) 136	244,6 (56,1) 269,5	1,0
	2	215 (20,3) 218	211,2 (23,9) 215	160,3 (50,5) 141	240,9 (56,6) 265	
Через 6 мес	1	140,2 (10,6) 141,5	162 (16,3) 164,5	231 (30,7) 230,5	172,2 (8,1) 170	1,0
	2	140 (10,8) 142	162,2 (15,8) 166	229,8 (29,5) 230	171,1 (7,9) 170	

гестерона к эстрогенным рецепторам (PgR/ER) оценивалось при значении PgR/ER \geq 2 (2–4) – как норма, PgR/ER $<$ 2 – как снижение рецептивности эндометрия [7].

Статистический анализ полученных данных проведен в пакете программы Gretl. Описательный метод применялся для оценки количественных и дискретных (номинальных и бинарных) данных. Для количественных данных проводили расчет среднего значения показателя и стандартного отклонения M(SD), рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ), медиану и моду показателей.

Для малого количества данных определяли точный критерий Фишера. Это связано с тем, что не соблюдалось равенство дисперсий и кривая Гисса не соответствовала закону нормального распределения. Различия расценивались как статистически значимые при уровне значимости критерия менее 0,05.

Результаты

Морфологическое строение

Морфологическое строение эндометрия, полученного в момент хирургической остановки кровотечения, характеризовалось смешанной формой гиперпластического процесса. В гиперпластическом эндометрии визуализировались типичные железы с эстрогеновым эффектом и начальными признаками секреторной трансформации в виде субнуклеарной вакуолизации эпителия.

Морфология эндометрия после лечения представлена полноценной секреторной трансформацией у 26 (37,1%) женщин, недостаточной секреторной трансформацией у 33 (47,1%) пациенток, пролиферацией в 11 (15,7%) случаях. Железистой гиперплазии и полипов эндометрия не выявлено.

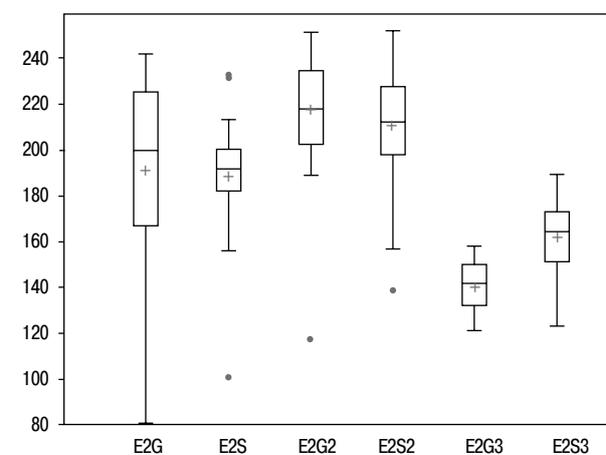
Экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону

Статистической значимости в исследуемых группах между показателями уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону не выявлено (табл. 2).

Тем не менее в общей выборке пациенток (n=70) до назначения лечения значение медианы показателя экспрессии

Рис. 1. Динамика экспрессии рецепторов к эстрогену у женщин с АМК-О (n=70, 95% ДИ).

Fig. 1. Change of estrogen receptor expression in women with AUB-O (n=70, 95% CI).



Примечание. Диаграмма Box plot («ящик с усами») показывает распределение данных экспрессии рецепторов к эстрогену в эндометрии у всех женщин исходно и на фоне гормонотерапии: прямые линии, исходящие из ящика, называются «усами» и используются для обозначения степени разброса (дисперсии) за пределами верхнего и нижнего квартилей (начало и окончание «усов» – минимальное и максимальное значение показателя без учета выбросов), + – среднее арифметическое по выборке, медиана – средняя линия внутри ящика, верхняя грань ящика – 3-й квартиль (75-й перцентиль), нижняя грань ящика – 1-й квартиль (25-й перцентиль), E2G – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в железистом эпителии эндометрия исходно, E2S – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в строме эндометрия исходно, E2G2 – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в железистом эпителии эндометрия через 3 мес гормонотерапии, E2S2 – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в строме эндометрия через 3 мес, E2G3 – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в железистом эпителии эндометрия через 6 мес гормонотерапии, E2S3 – показатель экспрессии эстрогенных рецепторов в строме эндометрия через 6 мес.

рецепторов к эстрогенам у всех обследованных нами женщин с АМК-О составило в железах (E2G) – 199,6 и в строме (E2S) – 192,2 (рис. 1). Распределение первоначальных данных оказалось несимметричным – медиана смещена ближе к 3-му квартилю (верхняя граница «ящика с усами», или 75-й перцентиль). Также имелось два умеренных выброса – это свидетельствовало о неправильном распределении значений. Разнообразие экспрессии рецепторов соответствует различной степени пролиферативного процесса при АМК-О.

Через 3 мес гормональной терапии наблюдалось некоторое увеличение показателей медианы экспрессии рецепторов к эстрогенам: в железах (E2G2) до 218,2, в строме (E2S2) до 212,5. Данное явление можно объяснить тем, что после удаления функционального слоя эндометрия из полости матки начинается процесс регенерации. На фоне терапии микронизированным прогестероном пролиферация эндометрия происходит под влиянием собственных эстрогенов, продуцирующихся в яичнике в I фазу цикла. На фоне терапии КОК проявляется пролиферативное воздействие эстрогена, входящего в состав КОК [1–3, 5].

Через 6 мес терапии отмечается значимое снижение значений медианы экспрессии эстрогенных рецепторов (уменьшение размеров «ящиков с усами»), при этом железистый компонент эндометрия в большей степени реагировал на гормональную терапию (Me E2G3=141,5) по сравнению со стромальным компонентом (Me E2S3=164,5). Снижение экспрессии рецепторов эстрогенов на фоне гормональной терапии свидетельствует об эффективности терапии в виде уменьшения процессов пролиферации в эндометрии.

При исходном исследовании значение медианы показателя экспрессии рецепторов к прогестерону у всех женщин

в железах эндометрия (PGG) составило 198,3, в строме (PGS) – 176,9 (рис. 2). Разброс данных достаточно большой, а распределение данных несимметрично – медиана экспрессии рецепторов к прогестерону смещена ближе к 3-му квартилю, что указывает на сохраненную рецептивность железистого эпителия эндометрия к прогестерону. Экспрессия рецепторов прогестерона в строме не отличалась разнообразием показателей, но медиана также смещалась к 3-му квартилю.

Через 3 мес гормональной терапии при оценке показателя экспрессии рецепторов к прогестерону в железах (PGG2) выявлено снижение медианы в 1,3 раза, и она сместилась к 1-му квартилю (нижняя граница «ящика с усами», или 25-й перцентиль). При этом в строме (PGS2) наблюдалось увеличение медианы в 1,6 раза и смещение к 3-му квартилю (верхняя граница «ящика с усами», или 75-й перцентиль). Полученные данные указывают на то, что в первую очередь на прогестерон реагируют клеточные элементы стромы, способствующие восстановлению слизистой полости матки после извлечения патологически измененного эндометрия, приведшего к аномальному кровотечению. Для активизации рецепторного аппарата железистого эпителия гормональное воздействие в течение 3 циклов терапии, очевидно, недостаточно.

Через 6 мес терапии выявлено значимое увеличение значений медианы экспрессии рецепторов к прогестерону, при этом железистый компонент эндометрия в большей степени реагировал на гормональную терапию (Me PGG3=230,5) в отличие от стромального компонента (Me PGS3=171,3). Распределение данных экспрессии рецепторов к прогестерону в железах через 6 мес установилось на уровне 50-го перцентилья, характеризовалось нормальным распределением, что указывает на достижение определенной стабилизации экспрессии прогестероновых рецепторов на уровне, достаточном для появления секреторных изменений в железах эндометрия.

Следует отметить, что среди всех женщин, имевших на 23–24-й день менструального цикла секреторные проявления при морфологическом исследовании эндометрия, выявлено преобладание экспрессии прогестероновых рецепторов в железистом эпителии по сравнению со стромальным – показатель, характеризующий нормальное или ближе к нормальному состояние эндометрия.

Рецептивность эндометрия

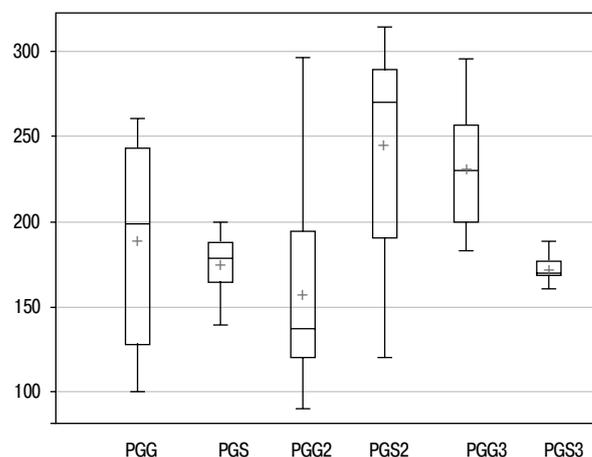
Несмотря на значимые изменения показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии, необходимо учитывать и соотношение этих показателей в строме и железах эндометрия. Индекс соотношения экспрессии рецепторов прогестерона к экспрессии рецепторов эстрогена в норме должен укладываться в референсный предел от 2 до 4 [7]. Только в этом случае можно говорить о клинически значимом эффекте от проводимой гормональной терапии.

При исходном обследовании показатель соотношения экспрессии стероидных гормонов железистого компонента эндометрия составлял 0,99. Через 3 мес применения гормональных препаратов данный показатель снизился до 0,65. После 6 мес гормональной терапии данный показатель уже увеличился – почти в 1,6 раза и составил 1,66, однако он не достиг референсного предела.

Изменение показателя соотношения экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону стромального компонента в обеих группах на фоне проводимой гормонотерапии имело такую же динамику, что и в железах эндометрия. И через

Рис. 2. Динамика экспрессии рецепторов к прогестерону у женщин с АМК на фоне терапии КОК с биоидентичным эстрогеном и микронизированным прогестероном (n=70, 95% ДИ).

Fig. 2. Change of progesterone receptor expression in women with abnormal uterine bleeding during combined oral contraceptive therapy with bioidentical estrogen and micronized progesterone (n=70, 95% confidence interval).



Примечание. P2G – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в железистом эпителии эндометрия исходно, P2S – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия исходно, P2G2 – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в железистом эпителии эндометрия через 3 мес гормонотерапии, P2S2 – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия через 3 мес, P2G3 – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в железистом эпителии эндометрия через 6 мес гормонотерапии, P2S3 – показатель экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия через 6 мес.

6 мес терапии показатель соотношения стероидных рецепторов составил 1,66 при использовании КОК с биоидентичным эстрогеном и 1,64 при применении микронизированного прогестерона. Тем не менее полученные значения также не укладывались в референсный интервал нормы. Такая динамика показателей свидетельствует о недостаточном гормональном влиянии как на железистый, так стромальный компоненты эндометрия даже на протяжении 6 мес терапии.

Однако при индивидуальном анализе изменений соотношения экспрессии стероидных рецепторов в эндометрии у каждой из обследованных женщин выявлены показатели, приближающиеся к референсным значениям у ряда пациенток. Показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте более 2 обнаружен через 6 мес у 7 женщин (4 пациентки принимали КОК с биоидентичным эстрогеном, 3 – микронизированный прогестерон). Значение показателя соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте, равное 1,9, выявлено у 9 женщин (3 пациентки принимали КОК с биоидентичным эстрогеном, 6 – микронизированный прогестерон). Причем у одной обследованной уже через 3 мес использования микронизированного прогестерона показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в железистом компоненте уже оказался равен 1,7. Максимальный показатель соотношения экспрессии стероидных рецепторов в стромальном компоненте (1,43) обнаружен у женщины, применявшей микронизированный прогестерон в течение 6 мес.

Обсуждение

Морфологическое строение эндометрия, полученного в момент хирургической остановки кровотечения, представлено гиперплазией, пролиферацией, секрецией.

Установлено разнообразие экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в строме и железах, соответствующее различной степени пролиферативного процесса при АМК-О.

Выявленное через 3 мес гормональной терапии увеличение экспрессии рецепторов к эстрогенам: в железах и строме обусловлено началом процессов регенерации, а затем и пролиферации после аспирации или выскабливания эндометрия. Через 6 мес терапии установлено снижение экспрессии эстрогенных рецепторов, преимущественно в железистом компоненте, более чувствительном к гормональной терапии, чем стромальный. Снижение экспрессии рецепторов эстрогенов представляет собой один из лечебных механизмов комбинированных эстроген-гестагенных и чисто гестагенных препаратов гормональной терапии АМК-О.

При исходном исследовании показатели экспрессии рецепторов в железах эндометрия к прогестерону значительно различались. В строме активность рецепторов оказалась невысокой. Через 3 мес гормональной терапии выявлено, что в первую очередь на прогестерон реагируют клеточные элементы стромы, способствующие восстановлению слизистой полости матки. Для активизации рецепторного аппарата железистого эпителия гормональное воздействие в течение 3 циклов терапии, очевидно, оказалось недостаточным.

Через 6 мес терапии, наоборот, выявлено значимое увеличение значений медианы экспрессии рецепторов к прогестерону, при этом железистый компонент эндометрия в большей степени реагировал на гормональную терапию в отличие от стромального компонента. В стромальном компоненте рецепторная прогестагенная активность соответствовала исходному уровню. Распределение данных экспрессии рецепторов к прогестерону в железах через 6 мес установилось на уровне 50-го перцентиля, что указывает на достижение определенной стабилизации экспрессии прогестероновых рецепторов на уровне, достаточном для появления секреторных изменений в железах эндометрия.

Увеличение экспрессии прогестероновых рецепторов является вторым терапевтическим фактором, способствующим ликвидации пролиферативного процесса в эндометрии. Об эффективности комбинированной и чисто гестагенной терапии овариальной дисфункции, приведшей к АМК, свидетельствует преобладание секреторных изменений при морфологическом исследовании эндометрия, выявленное после завершения лечения.

Несмотря на значимые изменения показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии, необходимо учитывать и соотношение этих показателей в строме и железах эндометрия. Индекс соотношения экспрессии рецепторов прогестерона к экспрессии рецепторов эстрогена в норме должен укладываться в референсный предел от 2 до 4 [7]. Однако в изучаемой группе пациенток репродуктивного возраста с АМК-О даже через 6 циклов терапии соотношение рецепторов в железах составляло 1,6, а в строме 1,05, т.е. полученные значения не укладывались в референсный интервал нормы. Такая динамика показателей свидетельствует о недостаточном гормональном влиянии как на железистый, так и стромальный компоненты эндометрия даже на протяжении 6 мес терапии. Поэтому тем женщинам, у которых сохраняется ановуляция или лютеиновая недостаточность и не получена полноценная секреторная трансформация эндометрия, показано продолжение профилактических мероприятий в виде гормональной контрацепции или периодических курсов прогестагенов.

Заключение

Определение состояния рецепторного аппарата эндометрия целесообразно использовать для определения эффективности и продолжительности терапии, а также выяснения необходимости повторных курсов лечения.

Динамика экспрессии стероидного (эстрогенного и прогестеронового) рецепторного аппарата стромального и железистого компонента эндометрия после АМК-О при применении рассмотренных нами вариантов гормонотерапии (КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом и микронизированный прогестерон в циклическом режиме) свидетельствует о необходимости длительной гормонотерапии – не менее 6 мес для профилактики развития пролиферативных процессов и рецидива АМК-О.

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

1. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Асатунова А.В. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:23-31 [Dumanovskaya MR, Chernukha GE, Tabeeva GI, Asaturova AV. Endometrial hyperplasia: the search for optimal solutions and strategies. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;4:23-31 (in Russian)].
2. Чернуха Г.Е., Асатунова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:129-35 [Chernukha GE, Asaturova AV, Ivanov IA, Dumanovskaya MR. The structure of endometrial pathology in different age periods. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;8:129-35 (in Russian)].
3. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. Гиперплазия эндометрия, сочетающаяся с хроническим эндометритом: клинико-морфологические особенности. *Уральский медицинский журнал*. 2020;3(186):36-41 [Kazachkova EA, Zatornitskaya AV, Voropaeva EE, Kazachkov EL. Endometrial hyperplasia associated with chronic endometritis: clinical and morphological features. *Ural Medical Journal*. 2020;3(186):36-41 (in Russian)].
4. Capras P, Pourcelot AG, Giral E, et al. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(5):445-50.
5. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143(3):393-408. DOI:10.1002/ijgo.12666

-
6. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Фролова Н.Б. Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиций профилактики рецидивирования гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2020;1:135-40 [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Frolova NB. Clinical and epidemiological aspects of uterine cancer from the standpoint of prevention of recurrence of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;1:135-40 (in Russian)].
 7. Кузнецова, И.В., Коновалов В.А., Тихоновская И.В. Влияние пролонгированного применения комбинированного орального контрацептива Линдинет на менструальный цикл при назначении с контрацептивной или лечебной целью. *Гинекология*. 2012;14(4):57-6 [Kuznetsova IV, Kononov VA, Tikhonovskaya IV. Influence of prolonged use of the combined oral contraceptive Lindinet on the menstrual cycle when administered for contraceptive or therapeutic purposes. *Gynecology*. 2012;14(4):57-6 (in Russian)].
 8. George LK, Rudbeck L. Immunohistochemical Staining Methods: Pathology. Dako North America, 2011, p. 228.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022

Ассоциация уровня цитокина VEGF и одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *VEGF-A* с развитием генитального эндометриоза у женщин популяции Северо-Западного федерального округа России

Н.В. Куликова^{✉1,2}, Л.С. Литвинова¹, Н.В. Шперлинг³, А.В. Иванов²

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Найти ассоциацию полиморфизмов гена неопластического фактора роста сосудов *VEGF-A* C(-460)T (rs833061), C(+936)T (rs3025039) с риском развития генитального эндометриоза в популяции Северо-Западного федерального округа; изучить взаимосвязь полиморфных вариантов гена неопластического фактора роста сосудов *VEGF-A* C(-460)T (rs833061), C(+936)T (rs3025039) с содержанием фактора *VEGF-A* в крови у женщин с генитальным эндометриозом.

Материалы и методы. В исследовании приняли добровольное участие 85 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом «генитальный эндометриоз», возраст пациенток колебался от 19 до 44 лет, средний возраст составил 32,9 (5,8) года, а также 79 женщин, не имеющих очагов эндометриоза в результате проведенной диагностической лапароскопии по поводу бесплодия или внематочной беременности, в возрасте от 20 до 42 лет, средний возраст составил 32,5 (7,2) года ($p=0,71$). Полученные данные подвергались обработке с помощью пакета статистических программ SPSS 20.0, где оценивали значение χ^2 , достигнут уровень значимости p .

Результаты. В ходе проведенного исследования нами обнаружена взаимосвязь аллеля С и генотипа СС полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена *VEGF-A* с генитальным эндометриозом: отношение шансов (ОШ) 2,35, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–4,61, $p=0,023$; ОШ 1,89, 95% ДИ 1,03–4,61, $p=0,048$. Генотип ТТ полиморфизмов C(-460)T (rs833061) и генотип ТТ и аллель Т полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена *VEGF-A* встречались реже среди пациенток с генитальным эндометриозом: ОШ 0,43, 95% ДИ 0,14–1,29, $p=0,023$; ОШ 0,06, 95% ДИ 0,04–3,18, $p=0,001$; ОШ 0,43, 95% ДИ 0,23–1,29, $p=0,023$. Установлено, что концентрация цитокина *VEGF-A* в крови у пациенток с генитальным эндометриозом по всем генотипам локуса C(-460)T (rs833061) гена *VEGF-A* ниже, чем у женщин без эндометриоза. При анализе распределения частот генотипов полиморфного сайта C(+936)T гена *VEGF-A* выявлено, что в группе сравнения при наличии гетерозиготного генотипа СТ уровень цитокина *VEGF-A* в 1,5 раза выше относительно гомозиготных генотипов. Проведенный иммуноферментный анализ у обследованных женщин показал снижение (в 2,5 раза) уровня ангиогенного цитокина *VEGF-A* в сыворотке крови у пациенток, страдающих эндометриозом, в сравнении с группой пациенток без эндометриоза.

Заключение. С целью большего понимания патогенетических особенностей течения эндометриоза и индивидуализации прогноза течения и эффективности терапии заболевания необходим дополнительный анализ ассоциаций полиморфизмов перечисленных генов и уровня фактора ангиогенеза.

Ключевые слова: эндометриоз, полиморфизм, одиночные нуклеотидные полиморфизмы, неопластический фактор роста сосудов, цитокины, *VEGF-A*

Для цитирования: Куликова Н.В., Литвинова Л.С., Шперлинг Н.В., Иванов А.В. Ассоциация уровня цитокина VEGF и одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *VEGF-A* с развитием генитального эндометриоза у женщин популяции Северо-Западного федерального округа России. Гинекология. 2022;24(4):289–293. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201771

Введение

Эндометриоз является мультифакторным, рецидивирующим, дисгормональным, иммунозависимым и генетически детерминированным заболеванием, при котором ткань, морфологически и функционально схожая с эндометрием, абerrантно расположена вне матки. Клиническая картина данного заболевания разнообразна, что затрудняет постановку диагноза. Синдром тазовой боли, дисменорея, бесплодие значимо влияют на качество жизни женщин с данной патологией [1–3]. Основу патогенеза данного заболевания

составляют воспалительная реакция, нарушение апоптоза, пролиферация и адгезия клеток, а также инвазия эктопического эндометрия в подлежащие ткани и неопластический фактор роста сосудов [4, 5]. Отмечается, что ключевую роль в развитии и росте эндометриоза играют процессы неопластического фактора роста сосудов.

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные эндометриозу, многие аспекты его патофизиологии и развития остаются до конца не изученными, а практические достижения в прогнозировании, профилактике и лечении эндометриоза до сих пор остаются несовершенными [6, 7].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Куликова Наталья Владимировна – аспирант ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта», врач – акушер-гинеколог амбулаторно-диагностического отделения эндокринной гинекологии Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dockulikova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8640-0934

Литвинова Лариса Сергеевна – д-р биол. наук, проф., зав. базовой лаб. иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». ORCID: 0000-0001-5231-6910

Шперлинг Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». E-mail: shperling2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7865-486X

Иванов Андрей Владимирович – канд. биол. наук, биолог Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0002-1676-7754

[✉]Natalia V. Kulikova – Graduate Student, Kant Baltic Federal University, Saint Petersburg State University. E-mail: dockulikova@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-8640-0934

Larisa S. Litvinova – D. Sci. (Biol.), Prof., Kant Baltic Federal University. ORCID: 0000-0001-5231-6910

Natalia V. Shperling – D. Sci. (Med.), Medical University «Reaviz». E-mail: shperling2@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7865-486X

Andrei V. Ivanov – D. Sci. (Biol.), Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-1676-7754

Association of VEGF cytokine levels and single nucleotide polymorphisms of the *VEGF-A* gene with the genital endometriosis in the female population of the Northwestern Federal District of Russia

Natalia V. Kulikova^{✉1,2}, Larisa S. Litvinova¹, Natalia V. Shperling³, Andrei V. Ivanov²

¹Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

²Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

³Medical University "Reaviz", Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the association of neoangiogenesis *VEGF-A* gene polymorphisms C(-460)T (rs833061), C(+936)T (rs3025039) with the risk of genital endometriosis in the population of the Northwestern Federal District; to examine the relationship of polymorphic variants of the *VEGF-A* neoangiogenesis gene C(-460)T (rs833061), C(+936)T (rs3025039) with the concentration of VEGF-A factor in the blood of females with genital endometriosis.

Materials and methods. Eighty-five female volunteers aged from 19 to 44 (mean age 32.9 (5.8) years) with a histologically confirmed diagnosis of genital endometriosis were included in the study; also, 79 females without endometriosis according to diagnostic laparoscopy for infertility or ectopic pregnancy, aged 20 to 42 (mean age 32.5 (7.2) years, $p=0.71$) were included in the study. The obtained data were analyzed using SPSS 20.0 statistical software package; χ^2 value and p value were estimated.

Results. In our study, we found an association between the C allele and the CC genotype of the C(+936)T (rs3025039) polymorphism of the *VEGF-A* gene with genital endometriosis: odds ratio (OR) 2.35, 95% confidence interval (CI) 1.03–4.61, $p=0.023$; OR 1.89, 95% CI 1.03–4.61, $p=0.048$, respectively. The TT genotype of the C(-460)T (rs833061) polymorphisms and the TT genotype and the C(+936)T (rs3025039) allele of the *VEGF-A* gene were less common in patients with genital endometriosis: OR 0.43, 95% CI 0.14–1.29, $p=0.023$; OR 0.06, 95% CI 0.04–3.18, $p=0.001$; OR 0.43, 95% CI 0.23–1.29, $p=0.023$ respectively. The blood concentration of VEGF-A cytokine was lower in patients with genital endometriosis at all genotypes of C(-460)T (rs833061) locus of *VEGF-A* gene than that in females without endometriosis. The analysis of genotype frequency distribution of polymorphic site C(+936)T of the *VEGF-A* gene showed that the VEGF-A cytokine level was 1.5 times higher in the comparison group with heterozygous ST genotype versus that in homozygous genotypes. Enzyme immunoassay in the examined females showed a 2.5-fold decrease in the level of the VEGF-A angiogenic cytokine in blood serum with endometriosis compared to those without endometriosis.

Conclusion. To better understand the pathogenetic features of the endometriosis course and to make an individual prognosis of the course and therapy efficacy, an additional analysis of the associations between the polymorphisms of the listed genes and the angiogenesis factor level is required.

Keywords: endometriosis, polymorphism, single nucleotide polymorphisms, neoangiogenesis, cytokines, VEGF-A

For citation: Kulikova NV, Litvinova LS, Shperling NV, Ivanov AV. Association of VEGF cytokine levels and single nucleotide polymorphisms of the *VEGF-A* gene with the genital endometriosis in the female population of the Northwestern Federal District of Russia. *Gynecology*. 2022;24(4):289–293. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201771

В ходе многочисленных исследований, посвященных основанию происхождения и развития эндометриозных поражений, изучены различные факторы, в том числе эндокринные, экологические, иммунные, генетические и эпигенетические [8]. В настоящее время существует достаточно информации о генетическом вкладе в развитие эндометриозной болезни, однако унифицированной гипотезы, объясняющей все факторы риска, не существует [9].

Известно, что основой этиопатогенеза наружного генитального эндометриоза является отсутствие качественного контроля со стороны иммунной и гормональной систем над пролиферацией и дифференцировкой эндометриозных гетеротопий [10]. В связи со сказанным перспективным направлением является изучение процессов регуляции апоптоза и элиминации поврежденных и функционально неболезненных клеток эндометрия.

Повышенный адгезивный и инвазивный потенциал клеток эндометрия способствует формированию эндометриозных гетеротопий, сопровождающихся ангиогенезом, который является необходимым условием данного процесса [11]. Образование *de novo* кровеносных сосудов регулируется различными ангиогенными молекулами, в том числе фактором роста эндотелия сосудов (VEGF). VEGF является одним из самых мощных ангиогенных медиаторов и стимулирует пролиферацию, миграцию, дифференцировку эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость сосудов и индуцирует образование капилляров, способствуя формированию эндометриозных поражений [12].

В связи со сказанным для выявления новых механизмов развития и прогрессирования эндометриоза необходимы детальные молекулярно-генетические исследования.

В основу настоящего исследования легло предположение, что наличие минорных аллелей гена *VEGF-A* замедляет формирование сосудов на пике роста при изменениях гормонального фона. Патогенетическое значение изменений уровня белка VEGF охватывает обширные группы многих мультифакторных заболеваний, в частности онкологических, где VEGF-A играет ключевую роль в метастазировании [13], аутоиммунных нарушений функционирования женской репродуктивной системы, метаболического синдрома и др. [14]. Основой молекулярного механизма нарушения синтеза белка VEGF является наличие минорных аллелей соответствующего гена, которые представляют собой одиночные нуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism – SNP).

Исходя из сказанного, для выявления новых механизмов развития и прогрессирования эндометриоза необходимы детальные молекулярно-генетические исследования.

Материалы и методы

В исследование включили 85 пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», возраст пациенток колебался от 19 до 44 лет, средний возраст составил $31,5 \pm 12,5$ года, и 79 здоровых женщин, возраст колебался от 20 до 42 лет, средний возраст составил $31,0 \pm 11,0$ года.

Все женщины, включенные в исследование, не имели аллергических и воспалительных заболеваний любой локализации, экстрагенитальных заболеваний в стадии декомпенсации, онкологических заболеваний, наследственных, психических заболеваний, алкогольной и наркотической зависимостей, также в исследование не включены пациентки, участвующие в другом клиническом исследовании и/или отказавшиеся от участия в данном исследовании.

Таблица 1. Концентрация (пг/мл) VEGF-A в крови в исследуемых группах (Me[Q1-Q3])**Table 1. VEGF-A blood concentration (pg/ml) in the study groups (Me[Q1-Q3])**

Показатель	Группа сравнения (n=79)	Пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	p*
VEGF-A	341,9 (187,4–625,0)	83,7 (63,9–201,3)	p<0,001

*Согласно критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Распределение частот (%) аллелей и генотипов полиморфизмов гена VEGF-A в исследуемых группах**Table 2. Frequency distribution (%) of alleles and genotypes of VEGF-A gene polymorphisms in the study groups**

Полиморфизм	Распределение частот генотипов и аллелей		p, χ^2
	группа сравнения (n=79)	пациентки с генитальным эндометриозом (n=85)	
C(-460)T (rs833061) гена VEGF-A	ТТ – 31,6	ТТ – 16,5	p=0,023*, $\chi^2=5,2$ p=0,63, $\chi^2=0,23$ p=0,10, $\chi^2=2,68$
	ТС – 46,8	ТС – 50,6	
	СС – 21,5	СС – 32,9	p=0,08, $\chi^2=2,92$
	Т – 55,1	Т – 41,8	
C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A	С – 44,9	С – 58,2	p<0,001*, $\chi^2=12,71$ p=0,32, $\chi^2=0,99$ p<0,001*, $\chi^2=17,34$
	СС – 40,6	СС – 68,2	
	СТ – 38,0	СТ – 30,6	p<0,001*, $\chi^2=10,4$
	ТТ – 21,4	ТТ – 1,2	
	С – 59,4	Т – 83,5	
	Т – 40,6	С – 16,5	

*p<0,05.

План и дизайн исследования согласованы и одобрены локальным этическим комитетом (протокол №7 заседания локального этического комитета Инновационного парка ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» от 9 декабря 2015 г.).

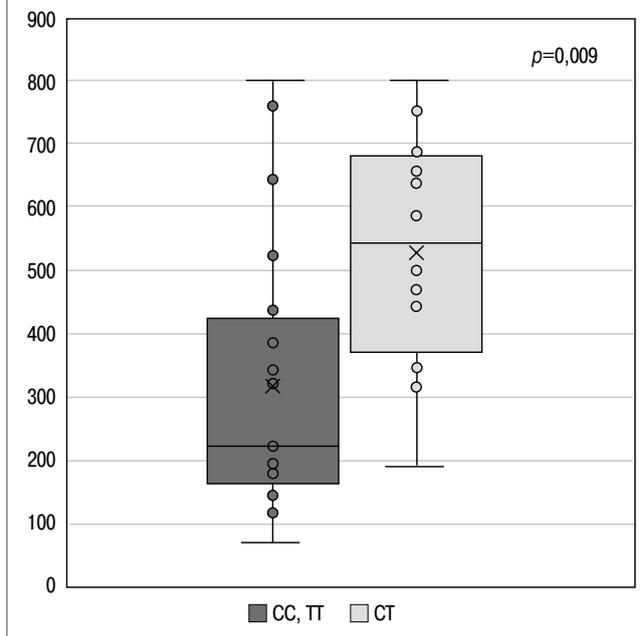
Биологический материал (удаленные участки тканей оперированных органов), полученный во время оперативного вмешательства, подвергали гистологическому исследованию, результаты которого во всех случаях подтвердили наличие эндометриоза.

Группу контроля составили пациентки, которым проводилось хирургическое исследование по поводу эндометриоз-неассоциированного бесплодия, внематочной беременности и хирургической стерилизации.

Образцы геномной ДНК выделены из лейкоцитов венозной крови с использованием коммерческих наборов «ДНК-Экстрен-1» согласно протоколу производителя (ЗАО «Синтол», Москва). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью амплификатора ДТ-Прайм («ДНК-Технология», Москва) и наборов для определения полиморфизмов VEGF-A T(-460)C (rs833061), VEGF-A C936T (rs3025039); ЗАО «Синтол», Москва.

Определение уровня белка VEGF в крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА). Применены набор реактивов производства «Вектор-Бест», Новосибирск, автоматическое устройство для промывки Infinite F-50 и автоматический ридер с программным обеспечением Magellan F-50, Tecan, Швейцария.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.20.0. Для измеряемых показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение. Оценку

Рис. 1. Содержание (пг/мл) VEGF-A в крови женщин группы сравнения с генотипами полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A.**Fig. 1. VEGF-A blood concentration (pg/ml) in comparison group females with C(+936)T (rs3025039) polymorphism genotypes of VEGF-A gene.**

распределений переменных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных данных. Проверку гипотезы о равенстве частот осуществляли с помощью критерия χ^2 , кроме случая, когда хотя бы одна из ожидаемых частот меньше 10. В этом случае использовали точный критерий Фишера. За уровень статистической значимости принято p<0,05.

Результаты

Проведенный ИФА у обследованных женщин показал изменение содержания ангиогенного фактора VEGF-A в сыворотке крови у обследованных лиц. Так, у женщин, составивших группу сравнения, уровень VEGF-A в сыворотке крови равен 341,9 (187,4–625,0) пг/мл. У пациенток, страдающих генитальным эндометриозом, содержание VEGF-A в сыворотке крови оказалось значимо ниже по сравнению с показателями в группе женщин без эндометриоза и равным 83,7 (63,9–201,3) пг/мл (p<0,001); табл. 1.

Исследование полиморфных вариантов гена VEGF-A выявило взаимосвязь генотипа ТТ полиморфизма C(-460)T (rs833061) гена VEGF-A с пониженным риском развития генитального эндометриоза (табл. 2). Аллель С и генотип СС полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A ассоциированы с повышенным, а генотип ТТ и аллель Т полиморфизма C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A – с пониженным риском развития генитального эндометриоза (табл. 2).

Полиморфизм C(-460)T (rs833061) гена VEGF-A находился в неравновесном сцеплении в группах пациенток с эндометриозом и женщин без эндометриоза, что не оказывало влияния на содержание фактора VEGF-A в сыворотке крови.

При анализе распределения частот генотипов полиморфного сайта C(+936)T (rs3025039) гена VEGF-A выявлено, что в группе сравнения при наличии гетерозиготного генотипа СТ

уровень цитокина VEGF-A в 1,5 раза выше в сравнении с гомозиготными генотипами (рис. 1). Проведенный ИФА позволил выявить значимое снижение (в 2,5 раза) уровня ангиогенного цитокина VEGF-A в крови у всех пациенток, страдающих эндометриозом, относительно значений группы женщин без эндометриоза.

Роль факторов ангиогенеза в патогенезе пролиферативных заболеваний репродуктивной системы является неоспоримой. Как описано выше, наиболее значимым из известных факторов ангиогенеза является VEGF-A, способный не только инициировать митогенную активность и подавлять апоптоз эндотелиальных клеток, но и повышать перфузию сосудов (что изначально определено как основной механизм его действия). Местная гиперэстрогения сопровождается повышением уровня VEGF-A в эндометриальных клетках и усилением процессов неоангиогенеза вокруг эндометриальной гетеротопии. Также у пациенток с эндометриозом отмечается более высокий уровень VEGF-A в перитонеальной жидкости, который взаимосвязан со степенью тяжести эндометриоза. VEGF-A посредством неоангиогенеза способствует имплантации эктопического эндометрия [15].

VEGF-A кодируется геном на хромосоме 6p12, который включает кодирующую область размером 14 тыс. пар нуклеотидов из 8 экзонов и демонстрирует альтернативный сплайсинг с образованием семейства белков. Путем активации и образования связей с мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) VEGF-A влияет на формирование и пролиферацию новых кровеносных сосудов. В 3'-нетранслируемом регионе гена полиморфная позиция в положении С(+936)Т влияет на уровень VEGF-A в сыворотке крови [16]. По данным литературы, полиморфизм промоторного региона гена неоангиогенеза VEGF-A в позиции +405G/C (rs2010963) ассоциирован с повышением выработки VEGF-A стимулированными мононуклеарными фагоцитами крови [17]. В ходе изучения зарубежной литературы однозначных сведений об ассоциации полиморфизма G(-405)С гена VEGF с риском развития генитального эндометриоза не обнаружено, напротив, встречались как опровергающие, так и подтверждающие взаимосвязь исследования. Поскольку генетические полиморфизмы часто различаются среди этнических групп, столь вариабельные результаты влияния SNP на развитие эндометриоза в разных популяциях могут быть ассоциированы с различным генетическим фоном. Проведенное исследование уточнило, что аллель С и генотип СС полиморфизма С(+936)Т (rs3025039) гена VEGF-A повышают риск формирования эндометриоза у женщин славянской популяции Северо-Западного федерального округа. При наличии генотипа ТТ полиморфизма С(-460)Т (rs833061), генотипа ТТ и аллеля Т полиморфизма С(+936)Т (rs3025039) гена VEGF-A вероятность формирования эндометриоза, наоборот, снижается. Как уже упоминалось ранее, неоангиогенез создает благоприятные условия для выживания и пролиферации эктопического эндометрия, которая невозможна без усиленной продукции факторов ангиогенеза посредством гиперэстрогении [18]. Выявленные полиморфные варианты гена неоангиогенеза VEGF-A: полиморфизм С(+936)Т (rs3025039), полиморфизм С(-460)Т (rs833061) – ассоциированные с генитальным эндометриозом, вероятно, способствуют усилению образования VEGF, а также инициации ангиогенеза при эндометриозе.

Заключение

При анализе распределения частот генотипов полиморфного сайта С(+936)Т гена VEGF-A выявлено, что в группе

сравнения при наличии гетерозиготного генотипа СТ уровень цитокина VEGF-A в 1,5 раза выше относительно гомозиготных генотипов. Проведенный ИФА у обследованных женщин показал снижение (в 2,5 раза) уровня ангиогенного цитокина VEGF-A в сыворотке крови у пациенток, страдающих эндометриозом, в сравнении с группой пациенток без эндометриоза. Очевиден вклад изученных полиморфизмов генов в патогенез эндометриоза.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол №7 заседания локального этического комитета Инновационного парка ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» от 9 декабря 2015). Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Compliance with the ethics principles. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee (protocol №7 of the Local Ethics Committee Meeting of the Innovation Park of I. Kant Baltic Federal University dated 9 December 2015).

Литература/References

1. Shubina AN, Egorova AA, Baranov VS, Kiselev AV. Recent advances in gene therapy of endometriosis. *Recent Pat DNA Gene Seq.* 2013;7:169-78. DOI:10.2174/18722156113079990021
2. Szubert M, Suzin J, Duechler M, et al. Evaluation of selected angiogenic and inflammatory markers in endometriosis before and after danazol treatment. *Reprod Fertil Dev.* 2014;26:414-20. DOI:10.1071/RD12258
3. Скуратовская Д.А., Юрова К.А., Куликова Н.В., и др. Исследование взаимосвязи полиморфных вариантов генов VEGF и MUC2 с риском развития эндометриоза. *Медицинская генетика.* 2018;17(8):48-52 [Skuratovskaia DA, Iurova KA, Kulikova NV, et al. Issledovanie vzaimosviasi polimorfnykh variantov genov VEGF i MUC2 s riskom razvitiia endometrioz. *Meditsinskaia genetika.* 2018;17(8):48-52 (in Russian)].
4. Тагиева Ф.А. Метаболический синдром в акушерстве и гинекологии. *Світ медицини та біології.* 2016;56(2):204-6 [Tagieva FA. Metabolic syndrome in obstetrics and gynecology. *The world of medicine and biology.* 2016;56(2):204-6 (in Russian)].
5. Karaman S, Leppänen VM, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor signaling in development and disease. *Development.* 2018;145(14):pii: dev151019. DOI:10.1242/dev.151019

6. Liang S, Huang Y, Fan Y. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and endometriosis risk: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286:139-46. DOI:10.1007/s00404-012-2270-1
7. Saliminejad K, Memariani T, Ardekani AM, et al. Association study of the TNF-alpha -1031T/C and VEGF +450G/C polymorphisms with susceptibility to endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:9747.
8. Smith GA, Fearnley GW, Harrison MA, et al. Vascular endothelial growth factors: multitasking functionality in metabolism, health and disease. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(4):753-63. DOI:10.1007/s10545-015-9838-4
9. Куликова Н.В., Коваленко И.И., Литвинова Л.С., и др. Исследование ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов MUC2 и CYP11B2 с развитием наружного генитального эндометриоза у пациенток славянской популяции Северо-Западного федерального округа России. *Гинекология.* 2020;22(2):22-5 [Kulikova NV, Kovalenko II, Litvinova LS, et al. A study of the association of single nucleotide polymorphisms of the MUC2 and CYP11B2 genes with the development of external genital endometriosis in patients of the Slavic population of the Northwestern Federal District of Russia. *Gynecology.* 2020;22(2):22-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.2.200011
10. Braza-Boils A, Gilabert-Estelles J, Ramon LA, et al. Peritoneal fluid reduces angiogenesis-related micro RNA expression in cell cultures of endometrial and endometriotic tissues from women with endometriosis. *PLoS One.* 2013;8:62370. DOI:10.1371/journal.pone.0062370
11. Pupo-Nogueira A, de Oliveira RM, Petta CA, et al. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99:33-7. DOI:10.1016/j.ijgo.2007.04.033
12. Capobianco A, Rovere-Querini P. Endometriosis, a disease of the macrophage. *Frontiers in Immunology.* 2013;28(4):9. DOI:10.3389/fimmu.2013.00009
13. Králíčková M, Fiala L, Losan P, et al. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? *Immunological Investigations.* 2018;47(6):569-82. DOI:10.1080/08820139.2018.1467926
14. Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem.* 2014;156(1):1-10. DOI:10.1093/jb/mvu031
15. Soriano D, Schonman R, Gat I, et al. Thoracic endometriosis syndrome is strongly associated with severe pelvic endometriosis and IFN γ positivity. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(6):742-8.
16. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, et al. Bacterial contamination hypothesis: A new concept in endometriosis. *Reprod Med Biol.* 2018;17:125-33.
17. D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, et al. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:125-34.
18. Feghali J, Baker J, Mayenga JM, et al. Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil.* 2003;31:127-31.

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022

Ранняя диагностика и профилактика тазовых и уродинамических дисфункций у женщин после родоразрешения

А.А. Михельсон^{✉1}, Г.Б. Мальгина¹, К.Д. Лукьянова¹, М.В. Лазукина¹, Е.В. Луговых¹, А.Н. Вараксин², М.А. Лукач¹, Э.А. Нестерова¹

¹ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ФГБУН «Институт промышленной экологии» Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. По данным разных исследователей, акушерская травма промежности является наиболее часто встречающимся осложнением в родах, частота его может разниться от 13 до 85%. В настоящее время роды через естественные родовые пути и родовой травматизм признаны ведущими факторами риска развития тазовых, уродинамических и сексуальных дисфункций. Недержание мочи и кала, опущение тазовых органов, нарушение сексуального здоровья, хроническая тазовая боль и наличие косметических дефектов в области промежности являются причинами значительного снижения качества жизни женщин после родоразрешения. В последнее время наблюдается тенденция к «омоложению» нарушений функций связочного аппарата и мышц тазового дна, поддерживающих органы малого таза в нормальном положении у женщин после первых родов. При отсутствии своевременной диагностики и лечения анатомические изменения и клинические симптомы будут стремительно прогрессировать, формируя стойкие дисфункции органов малого таза.

Цель. Оценить тазовые и уродинамические дисфункции у женщин после родоразрешения per vias naturales с сопутствующей травмой промежности.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование, включившее 55 женщин репродуктивного возраста после родоразрешения per vias naturales при головном предлежании плода. Основную группу составили 30 женщин, у которых была зарегистрирована травма промежности в родах, в контрольную группу были включены 25 женщин с неосложненным течением потужного периода. Всем пациентам через 3–4 мес после родоразрешения выполнено гинекологическое исследование с проведением перинеометрии, ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, а также комплексного уродинамического исследования.

Результаты. Женщины с полученной травмой промежности в родах достоверно чаще предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание и недержание мочи при физической нагрузке, чем женщины контрольной группы, – 70,0% против 40,0% и 76,7% против 40,0% случаев соответственно ($p < 0,05$). Согласно данным УЗИ у пациенток основной группы обнаружено достоверно более выраженное отклонение угла α и угла β при натуживании в сравнении с группой контроля – $4,67 \pm 2,6^\circ$ против $2,65 \pm 1,1^\circ$ и $11,93 \pm 7,1^\circ$ против $7,10 \pm 4,7^\circ$ соответственно ($p < 0,05$). Также были получены статистически значимые различия при измерении силы мышц тазового дна у пациенток с травмой промежности в сравнении с контрольной группой – $68,17 \pm 5,8$ мм рт. ст. против $76,80 \pm 5,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). По данным урофлоуметрии у пациенток основной группы выявлено статистически значимое снижение скорости среднего и максимального потока мочи по сравнению с женщинами контрольной группы – $11,69 \pm 3,8$ мл/с против $17,90 \pm 2,1$ мл/с и $20,61 \pm 7,0$ мл/с против $25,22 \pm 3,1$ мл/с соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возникновении уродинамических и тазовых нарушений у женщин в течение первых 4 мес после родов, осложненных травмой промежности. У женщин, перенесших родовой травматизм, выявлены такие тазовые и уродинамические дисфункции, как гипермобильность уретровезикального сегмента в 86% случаев, снижение силы мышц тазового дна – в 54% и снижение скорости среднего потока мочи – в 25%. Данные нарушения могут быть диагностированы с помощью доступных неинвазивных методов инструментального исследования, таких как УЗИ, перинеометрия и урофлоуметрия. Таким образом, существует необходимость раннего выявления дисфункций тазового дна с целью последующего проведения лечения после родов, что, в свою очередь, будет способствовать профилактике прогрессирования пролапса гениталий и недержания мочи, предотвращению их тяжелых форм, снижению потребности в оперативных вмешательствах и сохранению качества жизни женщин.

Ключевые слова: послеродовой период, уродинамические дисфункции, недержание мочи, травма промежности, эпизиотомия, естественные роды, мышцы тазового дна

Для цитирования: Михельсон А.А., Мальгина Г.Б., Лукьянова К.Д., Лазукина М.В., Луговых Е.В., Вараксин А.Н., Лукач М.А., Нестерова Э.А. Ранняя диагностика и профилактика тазовых и уродинамических дисфункций у женщин после родоразрешения. Гинекология. 2022;24(4):295–301. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201782

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Михельсон Анна Алексеевна – д-р мед. наук, рук. отд. сохранения репродуктивной функции женщин, зав. гинекологическим отд-нием ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

Мальгина Галина Борисовна – д-р мед. наук, доц., дир. ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: galinamaldina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5500-6296

Лукьянова Ксения Дмитриевна – аспирант, акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: k.d.lukianova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5739-2197

Лазукина Мария Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр., акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: masha_balueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0525-0856

Луговых Евгения Владимировна – аспирант, акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: usovaev94@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4687-6764

Вараксин Анатолий Николаевич – д-р физ.-мат. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ИПЭ. E-mail: varaksinanatolij2@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2689-3006

[✉]Anna A. Mikhelson – D. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

Galina B. Malgina – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: galinamaldina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5500-6296

Ksenia D. Lukianova – Graduate Student, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: k.d.lukianova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5739-2197

Mariia V. Lazukina – Cand. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: masha_balueva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0525-0856

Evgenia V. Lugovykh – Graduate Student, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: usovaev94@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4687-6764

Anatoly N. Varaksin – D. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Institute of Industrial Ecology. E-mail: varaksinanatolij2@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2689-3006

Early diagnosis and prevention of pelvic and urodynamic dysfunctions in women after delivery

Anna A. Mikhelson^{✉1}, Galina B. Malgina¹, Ksenia D. Lukianova¹, Mariia V. Lazukina¹, Evgenia V. Lugovykh¹, Anatoly N. Varaksin², Maria A. Lukach¹, Elvira A. Nesterova¹

¹Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia;

²Institute of Industrial Ecology, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Background. According to various researchers, obstetric perineal injury is the most common complication in childbirth, the frequency of which can vary from 13 to 85%. Currently, vaginal delivery and birth trauma are recognized as the leading risk factors for the development of pelvic, urodynamic and sexual dysfunctions. Urinary and fecal incontinence, pelvic organ prolapse, sexual health disorders, chronic pelvic pain and the presence of cosmetic defects in the perineum are the reasons for a significant decrease in the quality of life of women after delivery. Recently, there has been a tendency to "rejuvenate" dysfunctions of the ligamentous apparatus and muscles of the pelvic floor, which support the pelvic organs in a normal position in women after the first birth. In the absence of timely diagnosis and treatment, anatomical changes and clinical symptoms will rapidly progress, forming persistent dysfunctions of the pelvic organs.

Aim. To evaluate pelvic and urodynamic dysfunctions in women after per vias naturales delivery with concomitant perineal trauma.

Materials and methods. A prospective cohort comparative study was conducted, which included 55 women of reproductive age after delivery per vias naturales of the fetus in cephalic presentation. The main group consisted of 30 women who had a perineal injury during childbirth, the control group included 25 women with uncomplicated straining period. All patients 3–4 months after delivery underwent a gynecological examination with perineometry, ultrasound examination of the pelvic organs, as well as a comprehensive urodynamic study.

Results. Women with a perineal injury during childbirth were significantly more likely to complain of frequent urination and urinary incontinence during physical exertion than women in the control group – 70.0% versus 40.0% and 76.7% versus 40.0% of cases respectively ($p < 0.05$). According to the ultrasound data, the patients of the main group had a significantly more pronounced deviation of the angle α and the angle β during straining in comparison with the control group – $4.67 \pm 2.6^\circ$ versus $2.65 \pm 1.1^\circ$ and $11.93 \pm 7.1^\circ$ versus $7.10 \pm 4.7^\circ$ respectively ($p < 0.05$). Statistically significant differences were also obtained when measuring the strength of the pelvic floor muscles in patients with perineal injury in comparison with the control group – 68.17 ± 5.8 mmHg versus 76.80 ± 5.3 mmHg ($p < 0.05$). According to urofluometry, the patients of the main group showed a statistically significant decrease in the rate of average and maximum urine flow than in the women of the control group – 11.69 ± 3.8 ml/sec versus 17.90 ± 2.1 ml/sec and 20.61 ± 7.0 ml/s versus 25.22 ± 3.1 ml/s respectively ($p < 0.05$).

Conclusion. The results obtained indicate the occurrence of urodynamic and pelvic disorders in women during the first 4 months after childbirth, complicated by perineal trauma. In women who have experienced birth trauma, such pelvic and urodynamic dysfunctions as hypermobility of the urethrovesical segment in 86% of cases, a decrease in the strength of the pelvic floor muscles in 54% of cases, and a decrease in the average urine flow rate in 25% of cases were revealed. These disorders can be diagnosed using available non-invasive instrumental examination methods, such as ultrasound, perineometry and uroflowmetry. Thus, there is a need for early detection of pelvic floor dysfunctions for the purpose of subsequent treatment after childbirth, which in turn will help prevent the progression of genital prolapse and urinary incontinence, prevent their severe forms, reduce the need for surgical interventions and preserve the quality of life of women.

Keywords: postpartum period, urodynamic dysfunctions, urinary incontinence, perineal injury, episiotomy, vaginal delivery, pelvic floor muscles

For citation: Mikhelson AA, Malgina GB, Lukianova KD, Lazukina MV, Lugovykh EV, Varaksin AN, Lukach MA, Nesterova EA. Early diagnosis and prevention of pelvic and urodynamic dysfunctions in women after delivery. *Gynecology*. 2022;24(4):295–301. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201782

Введение

Каждые пяые роды в Российской Федерации сопровождаются травмой родовых путей, которая является одним из основных предрасполагающих факторов развития тазовых и уродинамических нарушений. Несмотря на постоянные поиски оптимальных и бережных методик оказания акушерского пособия женщинам во II периоде родов, частота травматизма промежности не имеет тенденции к снижению [1–3]. Нарушение целостности промежности в момент прорезывания головки плода в большинстве случаев представлено самопроизвольными разрывами промежности. Согласно современным исследованиям, частота травмы родовых путей варьирует от 10,2 до 39,0%, а по данным Л.Р. Токтар и соавт., достигает 85% [2, 4, 5]. В случае угрозы разрыва ригидной промежности или при возникновении показаний со стороны плода проводится эпизиотомия, которую многие авторы считают основным фактором риска уродинамических и тазовых дисфункций [6, 7]. Согласно

данным современной литературы, почти каждая третья роженица подвергается проведению данного хирургического вмешательства, частота которого может достигать от 15 до 80% [8, 9]. При проведении эпизиотомии происходит нарушение целостности кожи, подкожно-жировой клетчатки, а также стенки влагалища, фасций и мышц: луковично-губчатой, поверхностной и глубокой поперечных мышц промежности, режее пучков мышцы, поднимающей задний проход.

Нарушения мочеиспускания встречаются у женщин во время беременности от 31 до 89,7% случаев и у большинства имеют транзиторный характер [10, 11]. В структуре уродинамических дисфункций, возникающих при беременности, преобладают учащенное мочеиспускание, недержание мочи, никтурия и императивные позывы. Частота встречаемости данных дисфункций нарастает по мере увеличения срока беременности [12]. Современные исследователи описывают достаточно высокую распространенность развития недержания мочи у женщин, которая появляется

Лукач Мария Андреевна – врач-ординатор, акушер-гинеколог
ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: mary.lukach13@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5570-3713

Нестерова Эльвира Агзамовна – канд. мед. наук, науч. сотр., акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ». E-mail: elvira.nesterova.85@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-5591-6046

Maria A. Lukach – Medical Resident, Urals Scientific Research Institute
for Maternal and Child Care. E-mail: mary.lukach13@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-5570-3713

Elvira A. Nesterova – Cand. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute
for Maternal and Child Care. E-mail: elvira.nesterova.85@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-5591-6046

в течение 1-го года после родоразрешения, – от 15,7 до 47% случаев [13, 14].

Во время беременности возникают серьезные анатомические и гормональные изменения в организме женщины. В I триместре беременности, когда происходит активный рост плода и, соответственно, размеров матки, наблюдается увеличение как функциональной, так и анатомической длины уретры. Физиологичным является развитие полиурии, что обусловлено усилением почечного кровотока, увеличением емкости мочевого пузыря и повышением экскреции натрия [15]. Большие размеры мочевого пузыря и объемы жидкости в нем создают условия повышенного интравезикального давления, в результате которого происходит увеличение максимального давления закрытия уретры.

Появление симптомов стрессового недержания мочи во время беременности зачастую наблюдается при формировании гипермобильности шейки мочевого пузыря, которая обусловлена ремоделированием коллагеновых волокон у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

В патогенезе недержания мочи активно изучается роль релаксина, он оказывает вазодилатирующий эффект на микроциркуляторное русло, стимулирует рост гладкомышечных клеток и сосудов. С увеличением срока гестации при активном росте матки релаксин предупреждает ремоделирование соединительной ткани в области шейки мочевого пузыря, тем самым участвуя в процессе удержания мочи. Повышение уровня релаксина во время беременности происходит в основном за счет его формы H1, которая производится децидуальной оболочкой и трофобластом. Именно поэтому максимальный физиологический уровень релаксина в период беременности приходится на 12-ю неделю с последующим снижением к 17-й неделе (концентрация уменьшается в 2 раза), что приводит к ослаблению адаптационных возможностей нижних мочевых путей и тем самым создает условия для развития патогенетических механизмов инконтиненции [14].

Многими авторами отмечается неблагоприятное влияние процесса родоразрешения на нижние отделы мочеполового тракта [16–18]. Неоспоримыми факторами риска развития тазовых дисфункций, возникающих в процессе родоразрешения, являются большой вес новорожденного, повреждение анатомической структуры промежности, применение акушерских оперативных пособий, увеличение продолжительности II периода родов. Родовые пути женщины подвергаются значительному изменению мягких тканей в момент прохождения через них головки и плечиков плода. Во II периоде родов происходит максимальное растяжение скелетной мускулатуры, удлинение лобково-копчиковой и лобково-прямокишечной мышцы, в том числе нарушение анатомической целостности лобково-пузырной и прямокишечно-влагалищной фасций [14]. Выявлено, что пучки мышцы, поднимающей задний проход, меньше других растяжимы во время родов и вследствие этого подвергаются наибольшему риску получения стрейтч-травм [18].

Таким образом, акушерская травма промежности является ведущим фактором, инициирующим постепенное и неуклонное развитие дисфункций тазового дна, приводящих к развитию пролапса гениталий и недержания мочи. Учитывая единство процесса альтерации анатомии и функции, факт перестройки структуры промежности в родах отражает и изменение функций. При этом важно учитывать, что несостоятельность тазового дна неизменно прогрессирует, что определяет необходимость раннего выявления дисфункций тазового дна.

Цель исследования – оценить уродинамические дисфункции у женщин после родоразрешения *per vias naturales* с сопутствующей травмой промежности.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование 55 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 42 лет) после родоразрешения *per vias naturales* в затылочном предлежании плода на базе ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» в период с 2020 по 2021 г.

Пациентки, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы. В основную (1-ю) группу включены 30 женщин, у которых была зарегистрирована травма промежности в родах (разрывы промежности I и 2-й степени, эпизиотомия). В контрольную (2-ю) группу вошли 25 женщин с неосложненным течением II периода родов. Все пациентки подписали письменное информированное согласие на участие в настоящем исследовании.

Всем женщинам через 3–4 мес после родоразрешения проведено комплексное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, осмотр на гинекологическом кресле, дополнительные диагностические исследования, такие как перинеометрия, ультразвуковое исследование (УЗИ) тазового дна, а также комплексное уродинамическое исследование – урофлоуметрия, цистометрия наполнения и профилометрия уретрального давления.

Для выявления уродинамических дисфункций и оценки их влияния на качество жизни все пациентки прошли онлайн-анкетирование, созданное на базе Google-форм, включившее в себя опросники ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form) и опросник по здоровью (русская версия King's Health Questionnaire, 1993).

Гинекологический осмотр был дополнен пальпаторной оценкой тонуса мышц промежности, для объективизации которого применялась 5-балльная шкала Оксфорда. Для оценки силы мышц тазового дна всем пациенткам проводилась перинеометрия с использованием пневматического (цифрового) перинеометра-тренажера iEASE XFT-0010 (Китай). По принципу биологической обратной связи пациентки были обучены правильному сокращению и напряжению промежностных мышц без включения в работу мышц верхнего пресса, что позволяет исключить повышение внутрибрюшного давления. Измерение силы мышц промежности было выполнено трехкратно длительностью 10 с с последующим расслаблением на 10 с, также проводилась оценка максимального времени сокращения данной группы мышц. Показатели силы сокращений мышц оценивались в миллиметрах ртутного столба.

В качестве дополнительного метода диагностики уродинамических нарушений всем женщинам проводилось УЗИ органов малого таза на аппарате Voluson E8 (General Electric Medical Systems, США) с применением конвексного датчика C1-5-RS и влагалищного E8C-RS – с целью уточнения анатомических особенностей тазовой диафрагмы у каждой женщины. УЗИ органов малого таза с исследованием тазового дна позволяет изучить геометрию органов малого таза: уретры, мочевого пузыря, влагалища, наружного и внутреннего анальных сфинктеров, структуру тазовых мышц. В статическом и динамическом положении (проба Вальсальвы) оценивали следующие показатели: длину и ширину уретры; угол α – отклонение уретры от вертикальной оси таза (норма 19–23°) и его отклонение; угол β – угол между уретрой и задней стенкой мочевого пузыря (норма 54–110°) и его отклонение.

Всем женщинам в качестве скринингового неинвазивного метода диагностики нарушения функции мочевого пузыря проводилась урофлоуметрия, при которой оценивались средняя и максимальная скорости потока и выделенный объем мочи. Пациенткам, у которых при обследовании

выявлено недержание мочи, в качестве дополнительного диагностического метода проводилось комплексное уродинамическое исследование – цистометрия наполнения и опорожнения, профилометрия уретрального давления. В данную категорию вошли 19 женщин основной группы и 6 – контрольной группы. Исследование проводилось с использованием уродинамической системы TRITON (Laborie Medical Technologies, Канада).

Обработка статистических данных проводилась на базе Microsoft Excel 2019, Statistica 12.0. Для показателей, описывающих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах. Для проверки статистических гипотез использовали критерий χ -квадрат. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий осуществляли с помощью критерия Стьюдента.

Результаты

Пациентки из обеих групп исследования были сопоставимы по возрасту – $28,93 \pm 3,9$ года в 1-й группе и $27,85 \pm 3,8$ года – во 2-й; $p > 0,05$. Антропометрические показатели женщин, включенных в исследование, также были сопоставимы. Масса тела на момент исследования составила $69,1 \pm 10,6$ и $64,95 \pm 4,2$ кг в 1 и 2-й группах, при среднем росте пациенток $165,93 \pm 6,7$ и $164,15 \pm 5,7$ см в 1 и 2-й группах соответственно. Индекс массы тела составил $25,10 \pm 3,4$ кг/м² в основной группе пациенток и $24,13 \pm 1,6$ кг/м² – в контрольной; $p > 0,05$. Значимых различий по паритету родов в двух группах не выявлено, большинство женщин были первородящими – 56,67% основной группы и 50% – контрольной группы; $p > 0,05$.

Известно, что крупные размеры плода являются важным фактором риска развития уродинамических и тазовых нарушений. При оценке весоростовых показателей новорожденных в обеих исследуемых группах статистически значимых различий не выявлено. У женщин, родоразрешение которых осложнилось травмой промежности, масса тела новорожденного составила $3507,3 \pm 450,0$ г в сравнении с $3328,2 \pm 385,4$ г в группе контроля; $p > 0,05$. Оценка окружности головки новорожденного не показала достоверных различий: $34,46 \pm 1,3$ см в основной группе против $34,0 \pm 1,02$ см в контрольной группе; $p > 0,05$. Статистически значимых различий в общей продолжительности родов и потужного периода в исследуемых группах нами выявлено не было: $9,06 \pm 3,11$ ч в основной группе против $7,07 \pm 3,38$ ч в группе контроля и $8,66 \pm 3,92$ мин против $9,00 \pm 3,07$ мин соответственно; $p > 0,05$.

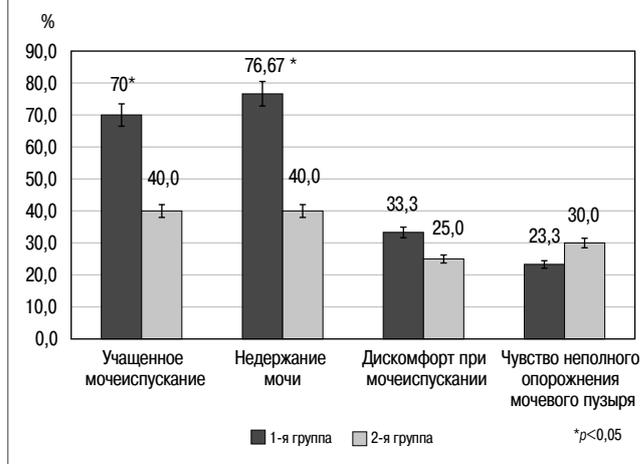
У пациенток основной группы родовой травматизм чаще был представлен разрывом промежности 1-й степени – в 36,67% случаев, разрыв промежности 2-й степени встречался в 30,0% случаев и 33,33% женщин проведена медиолатеральная эпизиотомия.

Анализ жалоб показал, что учащенное мочеиспускание статистически значимо чаще встречалось у женщин основной группы в сравнении с показателями пациенток контрольной группы (70,0% в основной группе и 40,0% в группе контроля) и также недержание мочи (76,7% в основной группе и 40,0% в контрольной группе); $p < 0,05$. Жалобы на дискомфорт при мочеиспускании предъявляли 33,3% пациенток основной группы против 25,0% женщин группы контроля; $p > 0,05$. Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря отмечено у 23,3% женщин основной группы в сравнении с 30,0% в группе контроля; $p > 0,05$ (рис. 1).

При опросе женщин обеих исследуемых групп выявлено, что превалировал стрессовый тип недержания мочи: в

Рис. 1. Уродинамические нарушения у женщин после естественных родов.

Fig. 1 Urodynamic disorders in women after natural delivery.



1-й группе пациенток при выполнении физической нагрузки недержание мочи встречалось в 36,67% против 20,0% в группе сравнения, при кашле и чихании – в 43,33% у пациенток основной группы против 30,0% в группе сравнения; $p > 0,05$. Несмотря на превалирование стрессового типа недержания мочи, в исследуемых группах наблюдался и ургентный тип. Так, императивные позывы к мочеиспусканию наблюдались у 20,0% обследуемых в 1-й группе и у 15,0% – во 2-й группе; $p > 0,05$.

Беседа с пациенткой и оценка субъективных проявлений заболевания представляют собой важный этап обследования. Уродинамические нарушения вызывают не только физические, но и психологические страдания у женщин, значительно снижая качество жизни. Согласно опроснику по здоровью (русская версия King's Health Questionnaire, 1993) проблемы с мочеиспусканием затрудняют выполнение домашней работы у 46,7% женщин основной группы и 25,0% – группы контроля; $p > 0,05$. Снижение работоспособности отметили 60,0% пациенток 1-й группы против 35,0% пациенток контрольной группы; $p > 0,05$. Неблагоприятное влияние недержания мочи на отношения внутри семьи отметили 53,33% женщин основной группы и 25% – группы контроля; $p > 0,05$. Высокий процент женщин отмечали снижение самооценки из-за проблем с мочеиспусканием: 62,5 и 41,6% пациенток 1 и 2-й групп соответственно; $p > 0,05$. Чувство тревоги из-за нарушений мочеиспускания отмечали 66,7 и 50,0% пациенток основной группы и группы сравнения соответственно; $p > 0,05$ (рис. 2).

В ходе проведенного опроса было выявлено, что болевые ощущения во время полового акта беспокоили 16,6% женщин с травмой промежности против 10,0% женщин контрольной группы; $p > 0,05$.

При проведении гинекологического осмотра отмечено, что у пациенток основной группы статистически значимо чаще определялся ранний признак недостаточности мышц тазового дна: зияние половой щели в 73,3% случаев против 40,0% случаев в контрольной группе; $p < 0,05$. В ходе гинекологического осмотра пальпаторно оценивался тонус мышц промежности, оценка проводилась по Оксфордской 5-балльной шкале силы мышц тазового дна. У женщин с родовым травматизмом оценка мышц тазового дна по шкале Оксфорда была статистически значимо ниже, чем у пациенток контрольной группы, – $1,92 \pm 0,82$ балла против $2,50 \pm 0,76$ балла;

Рис. 2. Психологические проблемы женщин, связанные с уродинамическими нарушениями.

Fig. 2. Psychological problems associated with urodynamic disorders in women.

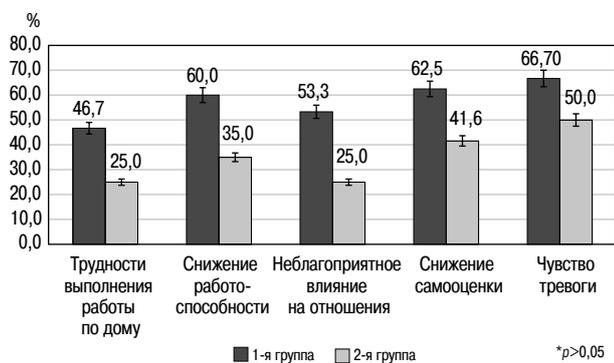
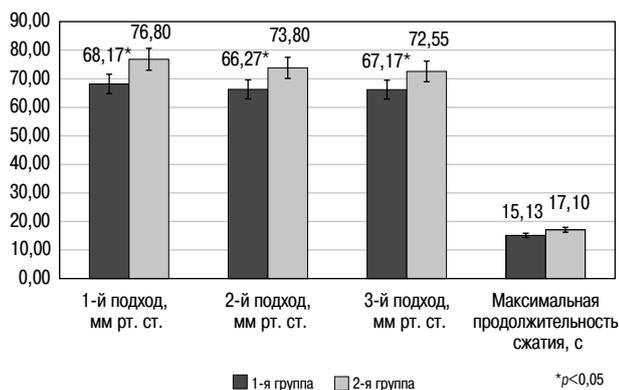


Рис. 3. Результаты перинеометрии.

Fig. 3 Perineometry results.



$p < 0,05$. Сниженный тонус мышц тазового дна у женщин основной группы был также подтвержден полученными данными перинеометрии, выявлено статистически значимое снижение показателей давления при каждом из трех измерений в данной группе пациенток в сравнении с контрольной группой. Показатели давления, оказываемого мышцами промежности на влагалитный датчик, в основной группе при 1-м измерении были 68,17±5,8 мм рт. ст., в контрольной – 76,80±5,3 мм рт. ст.; при 2-м измерении – 66,27±5,9 мм рт. ст. в 1-й группе против 73,80±4,0 мм рт. ст. во 2-й группе; при 3-м измерении – 66,17±6,7 и 72,55±5,1 мм рт. ст. соответственно; $p < 0,05$. Пациентки основной группы демонстрировали наименьшие показатели максимального времени сокращения тазовых мышц – 15,13±4,0 с против 17,10±3,8 с в группе контроля; $p > 0,05$ (рис. 3).

Значения параметров, полученных при проведении УЗИ, представлены в табл. 1. Определено статистически значимое увеличение длины уретры у женщин основной группы при проведении пробы Вальсальвы – 31,93±4,9 мм в сравнении с группой контроля – 28,10±2,6 мм; $p < 0,05$. В группе женщин с родовым травматизмом ширина уретры в покое и при натуживании была статистически значимо больше, чем у женщин контрольной группы, – 3,20±1,0 мм против 2,67±0,5 мм, 3,41±1,1 мм против 2,82±0,5 мм соответственно; $p < 0,05$. Угол α и угол β являются важными диагностическими параметрами в ультразвуковой картине патологии

Таблица 1. Ультразвуковые параметры исследования тазового дна

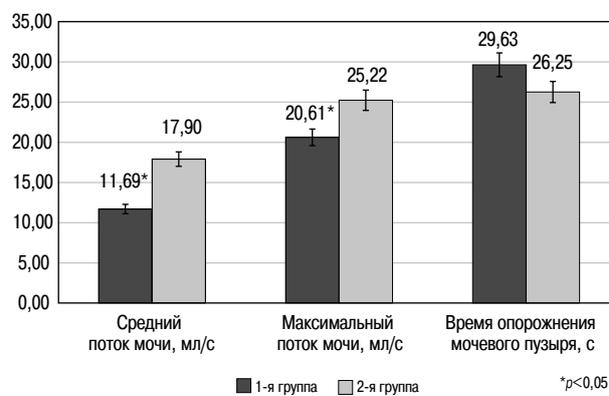
Table 1. Ultrasound examination parameters for pelvic diaphragm

	1-я группа (основная группа)		2-я группа (группа сравнения)	
	в покое	при натуживании	в покое	при натуживании
Длина уретры, мм	29,20±4,8	31,93±4,9*	26,90±2,6	28,10±2,6
Ширина уретры, мм	3,20±1,0*	3,41±1,1*	2,67±0,5	2,82±0,5
Угол α , °	27,53±5,2	32,2±6,2	26,75±4,7	29,40±5,4
Угол β , °	115,63±13,2	127,57±16,2	114,35±7,2	121,45±6,4
Отклонение угла α	4,67±2,6*		2,65±1,1	
Отклонение угла β	11,93±7,1*		7,10±4,7	

* $p < 0,05$.

Рис. 4. Оценка показателей урофлоуметрии.

Fig. 4. Evaluation of uroflowmetry.



уретровезикального сегмента. Их увеличение при натуживании свидетельствует о дислокации уретры относительно анатомических структур. Большое значение смещения данных углов при проведении пробы Вальсальвы характеризует гипермобильность уретры. При анализе полученных параметров углов α и β нами не получено статистически значимых различий в группах исследования. Угол α в покое в 1-й группе составил 27,53±5,2°, во 2-й – 26,75±4,7°, при натуживании – 32,2±6,2° против 29,40±5,4° соответственно; $p > 0,05$. Угол β в покое в основной группе – 115,63±13,2° против 114,35±7,2° – в контрольной, при натуживании – 127,57±16,2° против 121,45±6,4° соответственно; $p > 0,05$. Однако у женщин с травмой промежности статистически значимо большее отклонение угла α и угла β при натуживании в сравнении с контрольной группой – 4,67±2,6° против 2,65±1,1° и 11,93±7,1° против 7,10±4,7° соответственно; $p < 0,05$.

Эвакуаторная функция мочевого пузыря оценивалась посредством проведения урофлоуметрии. Отмечено статистически значимое снижение средней и максимальной скоростей потока мочи у женщин основной группы – 11,69±3,8 и 20,61±7,0 мл/с против 17,90±2,1 и 25,22±3,1 мл/с в контрольной группе соответственно; $p < 0,05$. Обнаружено увеличение продолжительности опорожнения мочевого пузыря в 1-й группе наблюдения – 29,63±6,6 с в сравнении со 2-й группой – 26,25±5,0 с; $p > 0,05$ (рис. 4).

Интерпретируя показатели урофлоуметрии, выявили закономерность, что у пациенток основной группы максимальный поток мочи резко возрастает при увеличении среднего потока мочи, в то время как у женщин контрольной

группы максимальный поток практически не зависит от среднего (рис. 5).

Всем женщинам (n=25), у которых было диагностировано недержание мочи, дополнительно проведены цистометрия наполнения и опорожнения, а также профилометрия уретрального давления. В основной группе женщин с недержанием мочи (n=19) у 8 выявлено стрессовое недержание мочи, у 4 – гиперактивность мочевого пузыря и у 7 – смешанный тип недержания мочи. У женщин со стрессовым типом недержания мочи при проведении цистометрии наполнения 1-й позыв отмечен при объеме 119,9±21,3 мл, средний – 226,3±37,8 мл, максимальный – 420,0±24,5 мл. При цистометрии наполнения детрузорное давление достигало Pmax 20,8±2,3 см H₂O. Данное сравнительно низкое тоническое напряжение мышц детрузора при заполнении мочевого пузыря и отсутствие фазных сокращений до момента мочеиспускания – один из важнейших признаков нормального морфофункционального состояния детрузора. При цистометрии опорожнения данных, указывающих на гипотонию, не выявлено. В фазу мочеиспускания давление детрузора – 24,1±4,5 см H₂O. При профилометрии функциональная длина уретры – 3,02±0,48 см H₂O, давление в области наружного сфинктера в норме. Также при проведении профилометрии кашлевой профиль уретрального давления был положительным у всех пациенток со стрессовым недержанием мочи.

У женщины с подтвержденным диагнозом «гиперактивный мочевой пузырь» при проведении цистометрии наполнения зафиксировано раннее возникновение 1-го позыва при объеме заполнения 29,2±8,4 мл, среднего – при объеме 146,0±18,6 мл, раннее появление неудержимого позыва – при объеме 224,3±21,8 мл. При цистометрии наполнения детрузорное давление достигало 34,7±5,4 см H₂O. При цистометрии опорожнения данных, указывающих на гипотонию, не выявлено. В фазу мочеиспускания гиперактивность детрузора с давлением 54,9±13,7 см H₂O. При профилометрии функциональная длина уретры в норме, давление в области наружного сфинктера в норме.

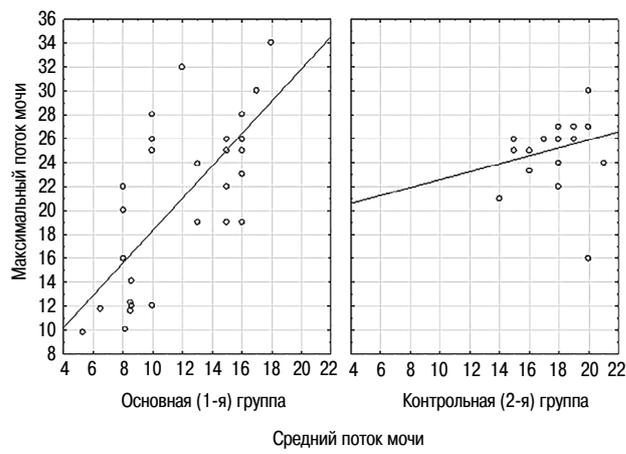
Женщины со смешанным типом недержания мочи при проведении цистометрии наполнения отмечали 1-й позыв при объеме 56,7±14,2 мл, средний – при объеме 164,5±23,8 мл, максимальный – при объеме 2307±16,8 мл. При цистометрии наполнения детрузорное давление достигает Pmax 37,9±5,9 см H₂O. При цистометрии опорожнения данных, указывающих на гипотонию, не выявлено. В фазу мочеиспускания давление детрузора – 42,4±3,3 см H₂O. При профилометрии функциональная длина уретры 2,73±0,23 см H₂O, давление в области наружного сфинктера в норме. Кашлевой профиль уретрального давления был положительным у всех пациенток со смешанным типом недержания мочи.

У 6 женщин в группе контроля по данным комплексного уродинамического исследования диагностирован смешанный тип недержания мочи.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у женщин, перенесших травму промежности в родах, возникают ранние тазовые и уродинамические дисфункции. В настоящее время в нашей стране женщины обращаются за медицинской помощью в случае уже сформировавшегося пролапса тазовых органов, недержания мочи, когда данные заболевания приводят к снижению работоспособности и качества жизни. В.Е. Радзинский и соавт. предлагают выделять женщин, у которых роды осложнились травмой родовых путей, в отдельную диспансерную группу с динамическим наблюдением каждые 6 мес [19]. Целенаправленное наблюдение в ранние

Рис. 5. Средний и максимальный поток мочи по данным урофлоуметрии (мл/с).

Fig. 5. Mean and maximum urine flow according to uroflowmetry (mL/s).



сроки после родоразрешения позволило бы своевременно выбрать рациональный метод коррекции дисфункций тазового дна у молодых женщин, чтобы предотвратить тяжелые отдаленные последствия акушерской травмы промежности.

Заключение

Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что у женщин через 4 мес после родов, осложненных травмой промежности, возникают уродинамические и тазовые нарушения, которые в значительной степени снижают качество жизни. В группе женщин с родовым травматизмом было выявлено снижение тонуса мышц тазового дна и чаще визуализировалось зияние половой щели, расцениваемое как первый симптом недостаточности мышц тазового дна. У данной категории женщин чаще встречались нарушения мочеиспускания, такие как учащенное мочеиспускание и стрессовое недержание мочи. По результатам инструментального исследования отмечено, что у пациенток, имеющих акушерскую травму промежности, происходило изменение уретровезикального угла по данным УЗИ, а также имели место большие параметры длины и ширины уретры. По результатам урофлоуметрии отмечалось снижение среднего и максимального потока мочи.

В настоящее время врачам акушерам-гинекологам доступны такие неинвазивные методы диагностики, как перинеометрия, УЗИ и урофлоуметрия. Данные диагностические исследования помогут выявить недостаточность тазового дна и ранние нарушения мочеиспускания у женщин репродуктивного возраста, что будет способствовать своевременному оказанию медицинской помощи. Такой шаг позволит в будущем сократить объем проводимых хирургических вмешательств, повышая качество жизни пациенток.

Таким образом, проблема уродинамических и тазовых дисфункций требует дальнейшего изучения с целью разработки алгоритма ведения пациенток с сопутствующим акушерским травматизмом, а также внедрения доступных и эффективных способов диагностики, профилактики и лечения.

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

Disclosure of interest. The authors declare that she has 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

1. Жабченко И.А. Современные подходы к профилактике акушерского травматизма и его последствий. *Репродуктивная медицина*. 2020;2(43):50-5 [Zhabchenko IA. Modern approaches to the prevention of obstetric trauma and its consequences. *Reproductive Medicine*. 2020;2(43):50-5 (in Russian)]. DOI:10.37800/RM2020-1-15
2. Кажина М.В. Акушерские проблемы тазового дна. *Охрана материнства и детства*. 2017;1(29):47-51 [Kazhina MV. Obstetric problems of the pelvic floor. *Protection of motherhood and childhood*. 2017;1(29):47-51 (in Russian)].
3. Соимонова О.И., Бычков И.В., Бычков В.И., Фролов М.В. Проблема родового травматизма при естественном родоразрешении. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2013;12(1):217-25 [Soimenova OI, Bychkov IV, Bychkov VI, Frolov MV. The problem of birth trauma in natural delivery. *System analysis and control in biomedical systems*. 2013;12(1):217-25 (in Russian)].
4. Оразов М.Р., Кампос Е.С., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. Структура перинеальной травмы при повторных родах. *Хирургическая практика*. 2016;4:34-6 [Orazov MR, Campos ES, Radzinsky VE, Khamoshina MB. The structure of perineal trauma in repeated births. *Surgical practice*. 2016;4:34-6 (in Russian)].
5. Токтар Л.Р., Крижановская А.Н. 31% разрывов за ширмой классификации. Ранняя диагностика интранатальных травм промежности как первый шаг к решению проблемы. *Status Praesens*. 2012;5(11):61-7 [Toktar LR, Krizhanovskaya AN. 31% gaps behind the classification screen. Early diagnosis of intranatal perineal injuries as the first step towards solving the problem. *Status Praesens*. 2012;5(11):61-7 (in Russian)].
6. Суг М-Р, Kruger J, Wong V, et al. Morin Pelvic floor morphometry and function in women with and without puborectalis avulsion in the early postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):274. DOI:10.1016/j.ajog.2016.11.1049
7. Яшук А.Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А., Камалова К.А. Современный подход к реабилитации женщин после родов через естественные родовые пути. *Практическая медицина*. 2017;7:31-4 [Yashchuk AG, Musin II, Naftulovich RA, Kamalova KA. A modern approach to the rehabilitation of women after childbirth through the natural birth canal. *Practical medicine*. 2017;7:31-4 (in Russian)].
8. Бычков И.В., Соимонова И.В., Бычков В.И. Методика хирургического восстановления промежности у женщин при самостоятельных родах. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013;6(2):250-3 [Bychkov IV, Soimenova IV, Bychkov VI. The technique of surgical restoration of the perineum in women with independent childbirth. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2013;6(2):250-3 (in Russian)].
9. Радзинский В.Е. Перинеология: болезни женской промежности в акушерско-гинекологических, сексологических, урологических, проктологических аспектах. М.: Медицинское информационное агентство, 2006 [Radzinsky VE. Perineologia: bolezni zhenskoi promezhnosti v akushersko-ginekologicheskikh, seksologicheskikh, urologicheskikh, proktologicheskikh aspektakh. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006 (in Russian)].
10. Harvey M. Pelvic floor exercises during and after pregnancy: a systematic review of their role in preventing pelvic floor dysfunction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003;25(6):487-98. DOI:10.1016/s1701-2163(16)30310-3
11. Осипова Н.А., Ниаури Д.А., Зиятдинова Г.М. Нарушение мочеиспускания при беременности и после родов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66:59-60 [Osipova NA, Niauri DA, Ziyatdinova GM. Urination disorders during pregnancy and after childbirth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66:59-60 (in Russian)].
12. Петров С.Б., Безменко А.А., Куренников А.В., Беженарь В.Ф. Недержание мочи. Урологическая гинекология. СПб.: Фолиант, 2006, с. 147-232 [Petrov SB, Bezmenko AA, Kurennikov AV, Bezhenar' VF. Nederzhanie mochi. Urologicheskaya ginekologiya. Saint Petersburg: Foliant, 2006, p. 147-232 (in Russian)].
13. Brown S, Gartland D, Perlen S, et al. Consultation about urinary and faecal incontinence in the year after childbirth: a cohort study. *BJOG*. 2015;122(7):954-62. DOI:10.1111/1471-0528.12963
14. Балан В.Е., Ковалева Л.А. Проблемы нарушения мочеиспускания в разные периоды женщины. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;36:32-8 [Balan VE, Kovaleva LA. Problems of urination disorders in different periods of a woman. *Effective pharmacotherapy*. 2013;36:32-8 (in Russian)].
15. Cardozo L, Staskin D. Pregnancy and childbirth. Textbook of female Urology and Urogynaecology. UK, 2002, p. 977-94.
16. Bani D. Relaxin: a pleiotropic hormone. *Gen Pharmacol*. 1997;28(1):13-22. DOI:10.1016/s0306-3623(96)00171-1
17. Weber AM, Richter HE. Pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):615-34. DOI:10.1097/01.AOG.0000175832.13266.bb
18. Lien KC, Mooney B, DeLancey JO, Ashton-Miller JA. Levator ani muscle stretch induced by simulated vaginal birth. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):31-40. DOI:10.1097/01.AOG.0000109207.22354.65
19. Радзинский В.Е., Дурандин Ю.М., Голикова Т.П., и др. Травмы промежности в родах. Клинический анализ структуры, причин и отдаленных последствий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина*. 2012;1:91-5 [Radzinsky VE, Durandin YuM, Golikova TP, et al. Perineal trauma during childbirth. Clinical analysis of the structure, causes and long-term effects. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Medicine*. 2012;1:91-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Анализ факторов риска развития пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии

О.В. Соловьева^{✉1,2}, В.Г. Волков¹

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

²ЧУЗ «Клиническая больница "РЖД-Медицина" г. Тула», Тула, Россия

Аннотация

Цель. Выявить факторы риска развития пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии.

Материалы и методы. В ходе кросс-секционного исследования с августа 2019 по октябрь 2021 г. у женщин после гистерэктомии по поводу доброкачественных новообразований (n=91) проанализированы анамнез, данные амбулаторной карты и результаты клинического осмотра. Оценка степени пролапса тазовых органов проводилась с использованием международной классификации POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification). Все пациентки разделены на 2 группы: 1-я (n=61) – с наличием пролапса тазовых органов, 2-я (n=30) – без пролапса.

Результаты. Постгистерэктомический пролапс тазовых органов выявлен у 67% (61/91) женщин. В том числе 1-й степени – у 49,2% (30/61), 2-й – у 36,0% (22/61), 3-й – у 14,8% (9/61). Значимыми факторами риска являются акушерская травма (41 – 83,7%; отношение шансов – ОШ 5,6, 95% доверительный интервал – ДИ 2,1–14,8; $p=0,00034$), возраст (49 – 84,5%; ОШ 19,7, 95% ДИ 0,599–0,831; $p=0,00001$) и образ жизни, связанный с поднятием тяжестей (32 – 72,1%; ОШ 9,8, 95% ДИ 0,6–3,9; $p=0,00267$). При сопоставлении показателя «наличие пролапса» в зависимости от признаков дисплазии соединительной ткани, соматической патологии статистически значимые различия не выявлены. Анализ совокупности факторов риска выявил достоверные различия; в 1-й группе среднее число факторов риска составило $4,6 \pm 1,6$ (95% ДИ 3,2–6,1), во 2-й группе – $2,7 \pm 1,8$ (95% ДИ 2,5–3,8), значение t-критерия Стьюдента – 6,76, $p < 0,001$.

Заключение. Пролапс гениталий развивается более чем у 1/2 женщин после гистерэктомии. Наиболее значимыми факторами риска являются акушерский травматизм, возраст и образ жизни, связанный с поднятием тяжестей. Частота пролапса тазовых органов возрастает при сочетании нескольких факторов риска.

Ключевые слова: постгистерэктомический пролапс, факторы риска, гистерэктомия, акушерская травма

Для цитирования: Соловьева О.В., Волков В.Г. Анализ факторов риска развития пролапса тазовых органов у женщин после гистерэктомии. Гинекология. 2022;24(4):302–305. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201722

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of risk factors for pelvic organ prolapse in females after hysterectomy

Olga V. Soloveva^{✉1,2}, Valerii G. Volkov¹

¹Tula State University, Tula, Russia;

²Clinical Hospital "RZD-Medicine" Tula, Tula, Russia

Abstract

Aim. To identify risk factors for pelvic organ prolapse in females after hysterectomy.

Materials and methods. A cross-sectional study from August 2019 to October 2021 in women after hysterectomy for benign neoplasms (n=91) analyzed history, outpatient medical record data, and clinical examination findings. Pelvic organ prolapse was assessed using the POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) international classification. All patients were divided into two groups: Group 1 (n=61) included patients with the pelvic organ prolapse; Group 2 (n=30) included patients without the pelvic organ prolapse.

Results. Post-hysterectomy pelvic organ prolapse was observed in 67% (61/91) patients, including grade 1 in 49.2% (30/61), grade 2 in 36.0% (22/61), and grade 3 in 14.8% (9/61). The significant risk factors include obstetric trauma (41 – 83.7%; odds ratio – OR 5.6, 95% confidence interval – CI 2.1–14.8; $p=0.00034$), age (49 – 84.5%; OR 19.7, 95% CI 0.599–0.831; $p=0.00001$) and lifestyle associated with weight lifting (32 – 72.1%; OR 9.8, 95% CI 0.6–3.9; $p=0.00267$). No statistically significant differences were observed when comparing the prolapse rate with the presence of connective tissue dysplasia and somatic disorders. Analysis of cumulative risk factors showed significant differences; in Group 1, the mean number of risk factors was 4.6 ± 1.6 (95% CI 3.2–6.1), and in Group 2, 2.7 ± 1.8 (95% CI 2.5–3.8), t-test value was 6.76, $p < 0.001$.

Conclusion. Genital prolapse occurs in more than 1/2 of females after hysterectomy. The most significant risk factors are obstetric trauma, age, and a lifestyle associated with weight lifting. The incidence of pelvic organ prolapse increases when several risk factors are combined.

Keywords: post-hysterectomy prolapse, risk factors, hysterectomy, obstetric trauma

For citation: Soloveva OV, Volkov VG. Analysis of risk factors for pelvic organ prolapse in females after hysterectomy. Gynecology. 2022;24(4):302–305. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201722

Введение

Постгистерэктомический пролапс (ППП) – выпадение купола влагалища или культы шейки матки, является распространенным осложнением после вагинальной или абдоминальной гистерэктомии, существенно снижающим качество

жизни женщины [1]. При обследовании 160 тыс. женщин после гистерэктомии риск развития пролапса тазовых органов (ПТО) составил 3,2% по сравнению только с 2% в контрольной группе. Однако развитие клинически значимого патологического процесса, как правило, происходит

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Соловьева Ольга Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ, зав. хирургическим отделением №2 ЧУЗ «КБ "РЖД-Медицина" г. Тула». E-mail: okudryavceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1671-5265

Волков Валерий Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. «Акушерство и гинекология» Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ. E-mail: valvol@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7274-3837

✉ Olga V. Soloveva – Graduate Student, Tula State University, Clinical Hospital "RZD-Medicine" Tula. E-mail: okudryavceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1671-5265

Valerii G. Volkov – D. Sci. (Med.), Prof., Tula State University. E-mail: valvol@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7274-3837

спустя много лет после выполнения гистерэктомии [2]. По результатам исследования R. Lykke и соавт. (2015 г.), 12% женщин, перенесших гистерэктомию, прооперированы по поводу ПТО, причем в более молодом возрасте, чем женщины, которым гистерэктомия не выполнялась [3]. Пациентки, имевшие ПТО до проведения гистерэктомии, без его коррекции имеют вероятность прогрессирования ППП в 12–43% случаев [4]. Однако существуют исследования, показывающие, что гистерэктомия не является значимым фактором риска развития ПТО [5]. ППП является особой проблемой, обусловленной предшествующим оперативным вмешательством, повлекшим за собой нарушение анатомического взаимоотношения, кровоснабжения и иннервации тазовых органов и тканей, повреждение связочного и фасциального аппаратов таза [6, 7].

Широко распространена теория недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), которая является основной причиной ПТО, однако недостаточно изучена роль данного фактора в развитии ППП [8].

Кроме того, состояния, связанные с длительными эпизодами повышения внутрибрюшного давления, такими как поднятие тяжестей, хронический кашель и запор, а также ожирение, могут увеличить риск развития ПТО [9]. Есть исследования, демонстрирующие, что наличие таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), в сочетании с другими факторами риска повышает вероятность развития пролапса [10, 11]. Однако мало данных о роли акушерской травмы и значимости сочетания факторов риска в развитии ППП.

Цель исследования – выявление факторов риска в развитии ПТО у женщин после гистерэктомии.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование случай–контроль включена 91 женщина, обратившаяся в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Тула» в период с августа 2019 по октябрь 2021 г. Все пациентки подписали предварительное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО ТулГУ (Протокол №2 от 15.02.2021).

Критерии включения: выполненная ранее гистерэктомия по поводу доброкачественного новообразования. Критерии исключения: наличие онкопатологии и выполнение гистерэктомии по другим показаниям.

Проанализированы анамнез, данные амбулаторной карты и результаты клинического осмотра. Отражался объем ранее выполненного оперативного вмешательства. Данные заносились в специально разработанную анкету-опросник. В анкете присутствовали вопросы, отражающие такие значимые факторы риска, как возраст, акушерский травматизм, значимые сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ, бронхиальная астма, ожирение, хронический запор, АГ, СД), ненормированные тяжелые физические нагрузки (работа, связанная с подъемом и перемещением тяжестей), дисплазия соединительной ткани. Степень тяжести клинического проявления НДСТ у женщин устанавливалась согласно критериям Т.Ю. Смольновой и соавт. (2003 г.) [12]. Проведен гинекологический осмотр с целью выявления анатомического ПТО. Оценка степени ПТО проводилась с использованием международной классификации Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q).

Для достижения цели исследования пациентки разделены на 2 группы: 1-я – с наличием пролапса гениталий, 2-я – без пролапса гениталий. Проведен анализ показателя «наличие пролапса гениталий» в зависимости от факторов риска.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика обследованных (n=91)

Table 1. General clinical characteristics of examined patients (n=91)	
Показатель	M±SD
Возраст, лет (M±SD)	56,2±7,22
ИМТ кг/м ² (M±SD)	29,5±5,11
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	89 (97,8)
Акушерская травма, абс. (%)	49 (53,8)
Кесарево сечение, абс. (%)	2 (2,2)
Аборты, абс. (%)	41 (45)
Гистерэктомия менее 5 лет, абс. (%)	29 (31,0)
Гистерэктомия более 5 лет, абс. (%)	62 (68,1)
<i>Экстрагенитальная патология, абс. (%)</i>	
СД	17 (17,6)
АГ	43 (47,3)
ХОБЛ	8 (8,8)
НДСТ	17 (16,5)
Хронические запоры	23 (25,3)
<i>Особенности образа жизни, абс. (%)</i>	
Образ жизни связан с поднятием тяжестей	36 (47,3)
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение; средний показатель НДСТ по шкале Т.Ю. Смольновой составил 6,7 балла, что соответствует 1-й степени.	

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.1.1.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова.

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Применяли t-критерий Стьюдента для выявления различий в группах. Сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10).

Результаты

Согласно проведенному исследованию ППП выявлен у 67% (61/91) женщин. Общая клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. По классификации POP-Q ПТО 1-й степени выявлен у 49,2% (30/61), 2-й степени – у 36,0% (22/61), 3-й степени – у 14,8% (9/61).

При сопоставлении возраста в зависимости от показателя «наличие пролапса» выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Пороговое значение возраста в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 54,000. В группе женщин с ППП средний возраст составил 58,3 года (SD 5,62), тогда как в группе без ППП – 52,6 года (SD 3,63). В табл. 2 представлены факторы риска, влияющие на развитие ППП.

При анализе совокупности факторов риска выявлены достоверные различия: так, в 1-й группе среднее число факторов риска составило $4,6 \pm 1,6$ (95% доверительный интервал – ДИ 3,2–6,1), во 2-й группе $2,7 \pm 1,8$ (95% ДИ 2,5–3,8); $p < 0,001$.

Обсуждение

На протяжении долгого времени многие ретроспективные исследования демонстрировали корреляцию между гистерэктомией и ПТО [13]. Согласно исследованию S. Ala-Nissilä и соавт. (2016 г.) у 12% пациенток после гистерэктомии выявлен ПТО. Также есть работы, показывающие соотношение рисков 1,7 (95% ДИ 1,6–1,7) для операций по поводу ПТО у пациенток с гистерэктомией по сравнению с контролем без гистерэктомии [14]. Отдаленные последствия гистерэктомии недостаточно изучены, и нет единого мнения о том, что она оказывает значимое влияние по сравнению с другими факторами риска [15]. Согласно нашему исследованию ППП выявлен у 67% обследованных, а клинически значимый ППП – у 34%, что превышает данные, представленные в литературе, и, возможно, связано с принципом отбора пациентов и наличием других значимых факторов риска.

Возраст является значимым фактором риска развития ПТО, что объясняется атрофическими изменениями, обусловленными дефицитом эстрогенов [16]. Это подтверждается полученными нами данными – в группе женщин с ППП средний возраст составил 58,3 года, тогда как в группе без ППП – 52,6 года.

Акушерская травма в настоящее время является одним из основных предрасполагающих факторов развития ПТО, который при гинекологическом осмотре выявляется у 40–60% рожавших женщин. От 10 до 30% естественных родов заканчиваются травмой *m. levator ani* [17]. Второй период родов приводит к непосредственному повреждению мышц тазового дна, соединительной ткани, нарушению иннервации [18]. Однако ключевым патогенетическим звеном, приводящим к ППП, считается отсечение крестцово-маточных и кардинальных связок от парацервикального фиброзного кольца и сводов влагалища во время гистерэктомии [19], не уделяется должного внимания предшествующей акушерской травме. Согласно результатам нашего исследования акушерская травма является одним из ведущих факторов риска развития ППП.

Образ жизни, связанный с регулярным поднятием тяжестей и, соответственно, регулярным повышением внутрибрюшного давления, также описан как значимый фактор развития ПТО [20]. О тяжелых физических нагрузках в прошлом и настоящем, таких как подъем и перемещение предметов массой больше 10 кг на производстве, что превышает допустимые нормы согласно оценке тяжести условий труда, на сельскохозяйственных работах, связанных с подъемом тяжестей, а также уход за малоподвижными родственниками, сообщили 39,5% обследованных. У 86,1% из них выявлен ППП. Согласно результатам нашего исследования образ жизни, связанный с поднятием тяжестей, – достоверно значимый фактор развития ППП.

При сопоставлении показателя «наличие пролапса» в зависимости от признаков дисплазии соединительной ткани, СД, АГ, хронических запоров, ожирения, ХОБЛ нам не удалось установить статистически значимых различий.

Многие авторы исследовали влияние сочетания коморбидных состояний на развитие ПТО [21], в частности говорится об увеличении риска возникновения данной патологии при сочетании СД, АГ, ожирения и НДСТ. Наше исследование показывает, что сочетание факторов риска увеличивает вероятность развития ППП.

Заключение

Таким образом, пролапс гениталий развивается более чем у 1/2 женщин после гистерэктомии. Наиболее значимыми факторами, влияющими на возникновение данной

Таблица 2. Факторы риска, влияющие на развитие ППП

Table 2. Risk factors affecting the occurrence of Post-hysterectomy prolapse

Факторы риска	1-я группа (n=61); абс. (%)	2-я группа (n=30); абс. (%)	$\chi^2; p$	ОШ (95% ДИ)
Акушерская травма	41 (83,7)	8 (16,3)	13,303 <0,001	5,638 (2,137–14,869)
Возраст 54 года и старше	49 (84,5)	9 (15,5)	19,694 <0,001	1,514 (0,599–0,831)
Образ жизни связан с поднятием тяжестей	31 (86,1)	5 (13,9)	9,810 <0,05	2,659 (1,083–6,528)
АГ	29 (67,4)	14 (32,6)	0,006 0,073	1,036 (0,431–2,481)
СД	14 (82,3)	3 (17,7)	2,220 0,115	2,681 (0,706–10,175)
Хронические запоры	18 (78,2)	5 (21,8)	1,756 0,186	2,093 (0,692–6,330)
НДСТ	11 (64,7)	6 (35,3)	0,051 0,189	0,880 (0,291–2,663)
Ожирение (ИМТ>30,0)	24 (72,7)	9 (27,3)	0,760 0,384	1,514 (0,594–3,854)
ХОБЛ	6 (75,0)	2 (25,0)	0,252 0,616	1,527 (0,289–8,063)

Примечание. ОШ – отношение шансов.

патологии, являются акушерский травматизм, возраст и образ жизни, связанный с поднятием тяжестей. Кроме того, следует отметить роль сочетания факторов риска, присутствующих в жизни женщины. Полученные данные требуют разработки комплекса мероприятий для профилактики пролапса гениталий после гистерэктомии, информирования пациенток перед выполнением гистерэктомии о высоком риске возникновения данной патологии и возможной необходимости оперативного вмешательства в дальнейшем. Результаты исследования могут явиться основой для разработки многофакторной модели риска возникновения ПТО у женщин после гистерэктомии.

Данное исследование имеет следующие ограничения и недостатки. По причине отсутствия или неполноты данных не изучены некоторые значимые факторы риска: наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя и/или психоактивных веществ); наличие пролапса гениталий у родственников – пациентки не могли определенно ответить на этот вопрос.

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. О.В. Соловьева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; В.Г. Волков – концепция и дизайн исследования, редактирование.

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. OV Solovyova – study concept and design, material collection

and processing, statistical data processing, writing; VG Volkov – 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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (Медицинский институт ФГБОУ ВО ТулГУ, протокол №2 от 15.02.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee (protocol №2, 15.02.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Камоева С.В., Абаева Х.А., Иванова А.В. Экстраперитонеальная кольпопексия с использованием систем «Элевейт» в реконструктивной хирургии постгистерэктомиического пролапса тазовых органов. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014;1:14-5 [Kamaeva SV, Abaeva HA, Ivanova AV. Extraperitoneal colpoperxy using the Elevate system in reconstructive surgery of post-hysterectomy pelvic organ prolapse. *breast cancer. RMJ. Mother and child*. 2014;1:14-5 (in Russian)].
2. Буянова С.Н., Шукина Н.А., Zubova E.C., и др. Пролапс гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(1):37-45 [Buianova SN, Shchukina NA, Zubova ES, et al. Genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(1):37-45 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717137-45
3. Lykke R, Blaakær J, Ottesen B, Gimbel H. Pelvic organ prolapse (POP) surgery among Danish women hysterectomized for benign conditions: age at hysterectomy, age at subsequent POP operation, and risk of POP after hysterectomy. *Int Urogynecol J*. 2015;26(4):527-32. DOI:10.1007/s00192-014-2490-y
4. Iglesia CB, Smithling KR. Pelvic Organ Prolapse. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):179-85.
5. Handa VL, Blomquist JL, Roem J, et al. Pelvic Floor Disorders After Obstetric Avulsion of the Levator Ani Muscle. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019;25(1):3-7. DOI:10.1097/SPV.0000000000000644
6. Robinson D, Thiagamoorthy G, Cardozo L. Post-hysterectomy vaginal vault prolapse. *Maturitas*. 2018;107:39-43. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.07.011
7. Madueke-Laveaux OS, Elsharoud A, Al-Hendy A. What We Know about the Long-Term Risks of Hysterectomy for Benign Indication—A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(22):5335. DOI:10.3390/jcm10225335
8. Смольнова Т.Ю., Чупрынин В.Д. Пролапс гениталий: взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:33-40 [Smolnova TYu, Chuprynin VD. Genital prolapse: a look at the problem. *Obstetrics and gynecology*. 2018;10:33-40 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.10.33-40
9. Мальных Н.Е., Волков В.Г. Опыт лапароскопической вентрофиксация в терапии больных с пролапсом гениталий. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(6):92-5 [Malykh NE, Volkov VG. Experience of laparoscopic ventrofixation in the treatment of patients with genital prolapse. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2012;12(6):92-5 (in Russian)].
10. Koyuncu A, Kadota JL, Mnyippembe A, et al. Heavy Load Carrying and Symptoms of Pelvic Organ Prolapse among Women in Tanzania and Nepal: An Exploratory Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1279. DOI:10.3390/ijerph18031279
11. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):5-14. DOI:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
12. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельева С.В. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани. *Клиническая медицина*. 2003;8:43-7 [Smolnova TYu, Buyanova SN, Savelyeva SV. Phenotypic symptom complex of connective tissue dysplasia. *Clinical medicine*. 2003;8:43-7 (in Russian)].
13. Chen V, Shackelford L, Spain M. Pelvic Floor Dysfunction After Hysterectomy: Moving the Investigation Forward. *Cureus*. 2021;15;13(6):15661. DOI:10.7759/cureus.15661
14. Ala-Nissilä S, Haarala M, Järvenpää T, Mäkinen J. Long-term follow-up of the outcome of supracervical versus total abdominal hysterectomy. *Int Urogynecol J*. 2017;28(2):299-306. DOI:10.1007/s00192-016-3143-0
15. Madueke-Laveaux OS, Elsharoud A, Al-Hendy A. What We Know about the Long-Term Risks of Hysterectomy for Benign Indication—A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(22):5335. DOI:10.3390/jcm10225335
16. Прилепская В.Н. Генитоуринарный менопаузальный синдром: возможности эстриола. *Гинекология*. 2018;20(1):5-8 [Prilepskaya VN. Genitourinary menopausal syndrome: possibilities of estradiol. *Gynecology*. 2018;20(1):5-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_20.1.5-8
17. Лологаева М.С., Арютин Д.Г., Оразов М.Р., и др. Пролапс тазовых органов в XXI в. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019;7(3):76-82 [Lologaeva MS, Apyutin DG, Orazov MR, et al. Pelvic organ prolapse in XXI century. *Obstetrics and gynecology: news opinions, training*. 2019;7(3):76-82 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2019-13011
18. Handa VL, Blomquist JL, Roem J, et al. Pelvic Floor Disorders After Obstetric Avulsion of the Levator Ani Muscle. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019;25(1):3-7. DOI:10.1097/SPV.0000000000000644
19. Шкарупа Д.Д., Безменко А.А., Кубин Н.Д. Реконструкция купола влагалища и апикальный слинг в хирургическом лечении постгистерэктомиического пролапса тазовых органов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(1):46-55 [Shkarupa DD, Bezmenko AA, Kubin ND, et al. Vaginal vault reconstruction and apical sling in the treatment of post-hysterectomy prolapse. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(1):46-55 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD66146-55
20. Beketie ED, Tafese WT, Assefa ZM, et al. Symptomatic pelvic floor disorders and its associated factors in South-Central Ethiopia. *PLoS One*. 2021;16(7):0254050. DOI:10.1371/journal.pone.0254050
21. Мусин И.И., Яшук А.Г. Коморбидные состояния при генитальном пролапсе. *Акушерство и гинекология*. 2020;8:154-8 [Musin II, Yashchuk AG. Comorbid conditions in genital prolapse. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2020;8:154-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.8.154-158

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022

Динамика ангиогенеза при узловой форме доброкачественной дисплазии молочной железы на фоне терапии алкалоидами, флавоноидами и гликозидами

Л.В. Покуль^{✉1,2}, Н.А. Чугунова¹, М.Г. Лебедева², И.М. Сорокинский¹, А.П. Урюпина¹,
Е.А. Соловьева¹, А.М. Уткина¹

¹ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» ФМБА России, Новороссийск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Образование новых кровеносных сосудов называется ангиогенезом. По мере роста опухоли потребности патологических клеток в кислороде и питательных веществах непрерывно возрастают, происходит образование новых кровеносных сосудов. Данные процессы нарушаются под действием лекарств – ингибиторов ангиогенеза. В этой связи представляет выраженный практический интерес исследование путей расширения возможностей ингибиторов ангиогенеза – алкалоидов, флавоноидов и гликозидов.

Цель. Обосновать расширение возможностей клинического применения алкалоидов, флавоноидов и гликозидов (болиголова пятнистого, гидрастиса канадского, туи западной), входящих в состав комплексного лекарственного средства Мастопол®, с учетом полученных данных ангиогенного баланса при узловой форме доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие на основе добровольного информированного согласия 69 человек, разделенные на 2 группы: в 1-ю группу включены 27 пациентов, прооперированных с узловой формой ДДМЖ, которым на дооперационном этапе проводилась антипролиферативная терапия препаратом Мастопол® в течение 12 нед. Во 2-ю, группу сравнения (n=42), вошли также прооперированные пациенты с узловой формой ДДМЖ, но без лекарственного дооперационного сопровождения растительным препаратом Мастопол®. Изучались показатели ангиогенеза (VEGF-A – Vascular endothelial growth factor и pVEGF-1), иммуногистохимический маркер CD34 (кластер дифференцировки – Cluster of differentiation, Cluster designation – CD).

Результаты. Обнаружено достоверно более частая ($p<0,001$) визуализация CD34 на сосудах среднего и мелкого калибра в группе сравнения, т.е. у больных, которым не проводилась предоперационная терапия алкалоидами, флавоноидами и гликозидами (Мастопол®), тогда как кровоснабжение узловых образований средними и мелкими сосудами в группе пациентов 1-й группы было снижено в 1,4 и 1,8 раза соответственно. Анализ экспрессии VEGF показывает повышение ангиогенных промотеров VEGF-A и pVEGF-1 в сыворотке крови до начала лечения биологически активными растительными компонентами фитопрепарата Мастопол® в обеих группах. Статистически значимые различия в показателях сосудистых маркеров отсутствуют. Однако после терапии Мастополом в 1-й группе отмечено статистически достоверное снижение VEGF-A и pVEGF-1 ($p<0,001$). Важной особенностью явилось наличие прямой корреляционной зависимости умеренной силы ($r_s=0,49$) экспрессии CD34 от экспрессии VEGF-A в 1-й группе и $r_s=0,41$ во 2-й группе, что свидетельствовало о непосредственной взаимосвязи ангиогенеза и проангиогенных факторов.

Заключение. Наряду с доказанными антипролиферативным, противовоспалительным, цитокиностабилзирующим, противоболевым, противоотечным свойствами Мастопола® в проведенном исследовании определено и антиангиогенное влияние растительных компонентов препарата. Принимая во внимание факт снижения активности роста сосудов в фиброаденомах на фоне приема Мастопола, возможно расширить показания к применению данного препарата в процессе предоперационной подготовки пациентов с узловыми формами ДДМЖ. Специфический иммунологический тест с оценкой VEGF может быть предложен как скрининговый неинвазивный метод оценки эффективности консервативного лечения в широкой клинической практике.

Ключевые слова: ангиогенез, Мастопол, доброкачественная дисплазия молочной железы

Для цитирования: Покуль Л.В., Чугунова Н.А., Лебедева М.Г., Сорокинский И.М., Урюпина А.П., Соловьева Е.А., Уткина А.М. Динамика ангиогенеза при узловой форме доброкачественной дисплазии молочной железы на фоне терапии алкалоидами, флавоноидами и гликозидами. Гинекология. 2022;24(4):306–310. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201793

Введение

Образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез) в здоровом организме возможно встретить только в процессе репарации раневой поверхности, коллатерализации при ишемии и в фолликулярную фазу менструального цикла [1, 2]. При этом

аномальный ангиогенез диагностируется при ряде хронических заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит, псориаз, другие заболевания соединительной ткани, опухоли) и характеризуется формированием слепо заканчивающихся сосудов с повышенной проницаемостью и дезорганизацией

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Покуль Лилиана Викторовна – д-р мед. наук, зам. дир. по науке ФГБУЗ НКЦ, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: Liliانا_v_p@mail.ru

Чугунова Нина Александровна – дир. ФГБУЗ НКЦ

Лебедева Марина Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН

Сорокинский Иван Михайлович – зам. дир. по лечебной части ФГБУЗ НКЦ

Урюпина Анна Петровна – врач-ординатор гинекологического отделения ФГБУЗ НКЦ

Соловьева Елена Анатольевна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отделением ФГБУЗ НКЦ

Уткина Анна Михайловна – врач-ординатор гинекологического отделения ФГБУЗ НКЦ

[✉]Liliana V. Pokul' – D. Sci. (Med.), Novorossiisk Clinical Center, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: Liliانا_v_p@mail.ru

Nina A. Chugunova – Director, Novorossiisk Clinical Center

Marina G. Lebedeva – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University)

Ivan M. Sorokivskii – Deputy Director, Novorossiisk Clinical Center

Anna P. Uriupina – Medical Resident, Novorossiisk Clinical Center

Elena A. Solov'eva – Cand. Sci. (Med.), Novorossiisk Clinical Center

Anna M. Utkina – Medical Resident, Novorossiisk Clinical Center

Change of angiogenesis in the nodular form of benign mammary dysplasia during treatment with alkaloids, flavonoids and glycosides

Liliana V. Pokul^{1,2}, Nina A. Chugunova¹, Marina G. Lebedeva², Ivan M. Sorokivskii¹, Anna P. Uriupina¹, Elena A. Solov'eva¹, Anna M. Utkina¹

¹Novorossiisk Clinical Center, Novorossiisk, Russia;

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The formation of new blood vessels is called angiogenesis. As the tumor grows, the oxygen and nutrient requirements of the abnormal cells continuously increase, and new blood vessels are formed. These processes are disrupted by angiogenesis inhibitors. Therefore, it is warranted to investigate ways to enhance the capabilities of angiogenesis inhibitors – alkaloids, flavonoids, and glycosides.

Aim. To justify the extension of clinical use of alkaloids, flavonoids and glycosides (*Conium maculatum* and *Hydrastis canadensis*, *Thuja occidentalis*), being a part of the complex medical product Mastopol®, taking into account the obtained data on the angiogenic balance in the nodular form of benign mammary dysplasia (BMD).

Materials and methods. The study included 69 volunteers divided into two groups: Group 1 included 27 patients with medical history of surgery for nodular BMD who received antiproliferative preoperative therapy with Mastopol® for 12 weeks. Group 2 (comparison group), n=42, also included patients with medical history of surgery for nodular BMD but without preoperative therapy with the herbal medicine Mastopol®. We studied angiogenesis markers (VEGF-A [vascular endothelial growth factor] and pVEGF-1) and immunohistochemical marker CD34 (cluster of differentiation – CD).

Results. We found a significantly higher ($p<0.001$) rate of CD34 detection on medium and small caliber vessels in the comparison group, i.e., in the patients who were not treated preoperatively with alkaloids, flavonoids, and glycosides (Mastopol®), while blood supply to the nodules by the medium and small vessels was 1.4 and 1.8 times lower in the Group 1, respectively. Analysis of VEGF expression shows an increase of angiogenic promoters VEGF-A and pVEGF-1 in serum before treatment with biologically active herbal components of Mastopol® in both groups. There were no statistically significant differences in vascular markers. However, a statistically significant decrease in VEGF-A and pVEGF-1 ($p<0.001$) was noted in Group 1 after Mastopol® therapy. Note the presence of a moderate direct correlation ($r_s=0.49$) of CD34 expression with VEGF-A expression in Group 1 and $r_s=0.41$ in Group 2, which indicated a direct relationship between angiogenesis and proangiogenic factors.

Conclusion. In addition to the proven antiproliferative, anti-inflammatory, cytokine stabilizing, analgesic, and anti-edema properties of Mastopol®, the study also showed the antiangiogenic effect of the herbal drug components. Considering the decreased vascular growth in fibroadenomas during Mastopol® treatment, the indications for its use in patients with fibroadenomas before the surgery can be extended. Specific immunological test to measure VEGF can be proposed as a noninvasive screening method to evaluate the effectiveness of conservative treatment in general clinical practice.

Keywords: angiogenesis, Mastopol®, benign mammary dysplasia

For citation: Pokul LV, Chugunova NA, Lebedeva MG, Sorokivskii IM, Uriupina AP, Solov'eva EA, Utkina AM. Change of angiogenesis in the nodular form of benign mammary dysplasia during treatment with alkaloids, flavonoids and glycosides. *Gynecology*. 2022;24(4):306–310. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201793

архитектуры [1, 3]. Понятно, что для роста любой первичной опухоли ангиогенез просто необходим. Отмечается, что опухоль не может вырасти до размера 106 клеток (или 1–2 мм³) без адекватного ангиогенеза [1]. По мере размножения опухоли и роста ее размеров потребности патологических клеток в кислороде и питательных веществах непрерывно возрастают. Они посылают своеобразные «сигналы», запускающие процессы ангиогенеза, результатом которых является образование новых кровеносных сосудов, дающих толчок для дальнейшего роста опухоли. Если эти процессы нарушаются под действием лекарств, новые сосуды не образуются, голодание опухолевых клеток усугубляется, и они погибают. Этот принцип и лежит в основе применения ингибиторов ангиогенеза.

В связи с вышеизложенным **цель исследования** – обоснование расширения возможностей клинического применения алкалоидов, флавоноидов и гликозидов (болиголова пятнистого и гидрастиса канадского, туи западной), входящих в состав комплексного лекарственного средства Мастопол®, с учетом полученных данных ангиогенного баланса при узловой форме доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ).

Материалы и методы

В лонгитюдное проспективное исследование включены 69 больных узловой формой ДДМЖ, которым проведено хирургическое удаление фибroadеномы в период с 2020 по 2022 г. Выборка разделена на 2 группы: 1-я группа сформирована из 27 прооперированных женщин с узловой формой ДДМЖ, которым на дооперационном этапе проводилась антипролиферативная терапия препаратом Мастопол® в те-

чение 12 нед. Группу сравнения, 2-ю (n=42), составили также прооперированные пациенты с узловой формой ДДМЖ, но без лекарственного дооперационного сопровождения растительным препаратом Мастопол®. Средний возраст больных – 37,3±1,5 года. Отмечены особенности репродуктивного анамнеза: у 67% (n=46) респондентов одни роды в анамнезе, из них только 17% (n=8) кормили грудью 8–12 мес, при этом 9% (n=6) женщин не имели беременностей. Два и более раза рожали и кормили грудью ребенка 24% (n=17) пациенток. Отличительной чертой всей выборки было большое число больных (84,1%) с наличием сочетанных с ДДМЖ пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия).

Длительность заболевания в среднем составила 3,7±0,9 года. В целом по характеру соматического, гинекологического статуса группы больных были сопоставимы.

Все пациентки подписали текст информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие ДДМЖ узловой формы.

Критерии исключения: рак молочной железы (МЖ), прием гормональных препаратов, аутоиммунные заболевания, прием дезагрегантов.

Содержание (в пг/мл) VEGF-A (VEGF-A – Vascular endothelial growth factor), 1-го растворимого рецептора к VEGF в сыворотке крови, взятой натощак из кубитальной вены, определяли методом иммуноферментного анализа при помощи готовых наборов фирмы Cusabio (КНР) в соответствии с инструкциями производителей.

Исследование образований МЖ оценивалось морфологическими и иммуногистохимическими методами.

Для иммунного окрашивания использовали двухэтапный с демаскировкой антигена стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с применением стандартных наборов моноклональных антител фирмы DAKO, DBS, LabVision (Дания, США). Определение экспрессии CD34 проведено на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой антигенов в цитратном буфере. Проявление реакции осуществлялось системой визуализации Dako Cytomation EnVision+System-HRP (DAB). Результаты реакции идентифицировались по ядерному или мембранному окрашиванию клеток для соответствующих маркеров с оценкой процента окрашенных клеток (proportion score PS) и интенсивностью окраски клеток (intensity score IS). Окончательный вывод получался суммированием показателей $TS=PS+IS$. В качестве положительного контроля принималась ткань МЖ. Количество и размер визуализируемых при помощи CD34 (кластер дифференцировки – cluster of differentiation, cluster designation – CD) сосудов подсчитывались в единицах в поле зрения микроскопа при увеличении микроскопа, объектив $\times 40$, окуляр $\times 7$, по методу Автандилова с применением морфометрической сетки, шаг которой составлял 10 мкм. В случае визуализации диаметра сосуда 6,6 мкм он оценивался как сосуд мелкого калибра, от 6 до 15 мкм – среднего и более 15 мкм – крупного калибра.

Математическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета Statistica 6.0 и медико-биологической программы BioStat Professional 5.25.

Для параметров, имеющих отклонение от нормального распределения, определяли медиану – Me и ошибку средней – m (в скобках указаны значения процентилей $Q_{1-25\%}$ – $Q_{2-75\%}$). Оценка нормальности распределения полученных результатов по каждой величине проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, критерия Шапиро–Уилка (W), вычисления эксцесса и асимметрии. При распределении признаков, не соответствующих нормальному, использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна–Уитни (Z-критерий стандартизованный). Критическое значение уровня значимости принимается равным 5%. Анализ взаимосвязей переменных проведен методом ранговой корреляции Спирмена (rs).

Для всех результатов сравнений различия считались достоверными при уровне значимости не менее 95,0% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Изучение особенностей кровоснабжения в удаленных фиброаденомах у больных в группах продемонстрировало в целом преобладание микроциркуляции сосудами мелкого калибра с немногочисленной представленностью сосудов крупного и среднего диаметра (табл. 1).

Однако отмечается достоверно более частая визуализация CD34 на сосудах среднего и мелкого калибра ($p < 0,001$) в группе сравнения 2, т.е. у больных, которым не проводилась предоперационная терапия алкалоидами, флавоноидами и гликозидами (Мастопол®), тогда как кровоснабжение узловых образований средними и мелкими сосудами в 1-й группе пациентов было снижено в 1,4 и 1,8 раза соответственно. Данный феномен косвенно давал основание предположить менее активную пролиферацию в опухолях больных 1-й группы после лечения Мастополом в сравнении с больными группы 2.

CD34 – молекула адгезии, экспрессирующаяся во многих тканях, в том числе в клетках-предшественниках эндотелиальных клеток и в самих эндотелиальных клетках [4]. Данный маркер традиционно используется для выявления кро-

Таблица 1. Показатели уровня экспрессии CD34 у больных в исследуемых группах, Me (Q25–Q75), ед. в поле зрения

Table 1. CD34 expression levels in study patients, Me (Q₂₅–Q₇₅), U/FOV

Группы	Частота встречаемости маркера		
	сосуды крупного диаметра	сосуды среднего диаметра	сосуды мелкого диаметра
1-я (n=27)	0,46 (0,24–0,82)	2,63 (2,02–3,13)*	4,89 (4,04–5,59)*
2-я (n=42)	0,55 (0,36–0,66)	3,73 (2,49–3,63)*	8,88 (7,58–9,54)*

*Здесь и в табл. 2: достоверность различий (U-критерий Манна–Уитни–Уилкоксона), $p < 0,001$.

Таблица 2. Содержание ангиогенных маркеров в сыворотке крови у больных в группах, Me (Q25%–Q75%), пг/мл

Table 2. Angiogenesis markers in serum of study patients, Me (Q₂₅–Q₇₅), pg/mL

Группа	До лечения		После лечения	
	VEGF-A	pVEGF-1	VEGF-A	pVEGF-1
1-я (n=27)	114,2 (100,0–126,0)	60,0 (56,7–66,7)	70,6 (62,3–77,1)*	33,6 (31,0–38,6)*
2-я (n=42)	120,8 (112,4–129,7)	71,1 (68,8–76,4)	116,1 (109,4–120,5)*	98,6 (89,2–100,2)*

веносных сосудов и оценки плотности этих сосудов в ткани, что было реализовано и в нашем исследовании [1].

Согласно имеющимся в литературе представлениям ангиогенез – процесс образования новых кровеносных сосудов из уже существующих сосудов. Ангиогенез происходит как в интактных, так и измененных тканях под влиянием ауто- и паракринных регуляторов [5, 6]. Пройдя ряд последовательных этапов, клетки эндотелия начинают активно пролиферировать, формируя каналы, которые позже трансформируются в зрелые кровеносные сосуды. Целостность и выживание эндотелиальных клеток зависят от факторов роста эндотелия сосудов VEGF [5, 6]. Факторы, входящие в семейство VEGF, являются основными проангиогенными факторами. Впервые данные белки встречаются в 1989 г. как гепарин-связывающие ангиогенные факторы роста, оказывающие специфическое митогенное воздействие на эндотелиальные клетки [5, 7]. Семейство VEGF включает 5 факторов, основным из которых является VEGF-A, стимулирующий митоз эндотелиоцитов, усиливающий сосудистую проницаемость и формирование новых капилляров.

Анализ экспрессии VEGF, представленный в табл. 2, показывает повышение ангиогенных промотеров VEGF-A и pVEGF-1 в сыворотке крови в обеих группах, в том числе и до начала лечения биологически активными растительными компонентами фитопрепарата Мастопол®. Статистически значимо показатели сосудистых маркеров не различались, однако после терапии Мастополом в 1-й группе отмечено снижение VEGF-A в сравнении с показателем во 2-й группе ($p < 0,001$).

Такой же показательной была и динамика первого растворимого рецептора к VEGF (pVEGF-1). В частности, в обеих группах до лечения pVEGF-1 не различался, в то время как после 12-недельной терапии Мастополом в 1-й группе больных маркер был достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Важной особенностью явилось наличие прямой корреляционной зависимости умеренной силы ($r_s=0,49$) экспрессии CD34 и VEGF-A в группе 1 и $r_s=0,41$ в группе 2, что свидетельствует о непосредственной взаимосвязи ангиогенеза и проангиогенных факторов.

Заключение

Полученные результаты дают основание подтвердить пара- и аутокринный патогенетический механизм ангиогенеза при узловых форме ДДМЖ. Активность процесса (ангиогенеза)

находится под контролем ингибиторов факторов роста эндотелия. В отличие от противоопухолевых препаратов ингибиторы ангиогенеза не оказывают прямого губительного влияния на клетки опухоли. Они воздействуют на клетки, окружающие опухоль и помогающие ей расти. Этот принцип лежит в основе применения ингибиторов ангиогенеза [8, 9]. В проведенном исследовании данным ингибитором ангиогенеза явился биологически активный растительный лекарственный препарат на основе алкалоидов, флавоноидов и гликозидов – Мастопол®. Наряду с доказанными антипролиферативным, противовоспалительным, цитокиностабилзирующим, противоболевым, противоотечным свойствами Мастополя в проведенном исследовании определено и антиангиогенное влияние растительных компонентов препарата [10–13], что реализовалось в достоверном снижении кровоснабжения узловых доброкачественных образований МЖ. Таким образом, принимая во внимание факт снижения активности роста сосудов в фибroadеномах на фоне приема Мастополя, возможно расширить показания к применению препарата в качестве предоперационной подготовки у пациентов с узловыми формами ДДМЖ. Специфический иммунологический тест с оценкой VEGF может быть предложен как скрининговый неинвазивный метод оценки эффективности консервативного лечения ДДМЖ в широкой клинической практике.

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

1. Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В., и др. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. *Архив патологии.* 2016;78(2):55-62 [Nefedova NA, Kharlova OA, Danilova NV, et al. Markery angigeneza pri opukhlevom roste. *Arkhiv patologii.* 2016;78(2):55-62 (in Russian)].
2. Хаишева Л.А., Хоролец Е.В., Суроедов В.А., и др. Изучение факторов ангиогенеза у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Южно-Россий-*

ский журнал терапевтической практики. 2020;1(2):38-45 [Khaisheva LA, Khorolets EV, Suroedov VA, et al. Study of Angiogenesis Factors in Patients with Acute Myocardial Infarction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2020;1(2):38-45 (in Russian)].

3. Gerwins P, Skoldenberg E, Claesson-Welsh L. Function of fibroblast growth factors and vascular endothelial growth factors and their receptors in angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2000;34:185-94.
4. Dua RS, Gui GP, Isacke CM. Endothelial adhesion molecules in breast cancer invasion into the vascular and lymphatic system. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:824-32.
5. Кораблев П.В. Патологические особенности неангиогенеза и системы гемостаза при развитии новообразований различного гистологического типа (экспериментальное исследование). Дис. ... канд мед. наук. 2018 [Korablev PV. Patofiziologicheskie osobennosti neoangiozeza i sistemy gemostaza pri razviti novooobrazovani razlichnogo gistologicheskogo tipa (eksperimental'noe issledovanie). Dis. ... kand med. nauk. 2018 (in Russian)].
6. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза. *Онкология.* 2007;9(4):321-8 [Philchenkov AA. The therapeutic potential of angiogenesis inhibitors. *Oncology.* 2007;9(4):321-8 (in Russian)].
7. Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
8. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;5:246 [Kurtukova MO, Bugaeva IO, Ivanov AN. Factors regulating angiogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia.* 2015;5:246 (in Russian)].
9. Шамитова Е.Н., Сымулова И.С., Леванова М.М., Кашеварова Э.А. Механизмы и факторы ангиогенеза. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019;9:30-4 [Shamitova EN, Symulova IS, Levanova MM, Kashevarova EA. Mekhanizmy i faktory angiogeneza. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovani.* 2019;9:30-4 (in Russian)].
10. Покуль Л.В. Природные и растительные биологические компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014;13(2):16-22 [Pokul' LV. Prirodnye i rastitel'nye biologicheskie komponenty: vozmozhnosti i perspektivy v korrektsii disfunktsii molochnykh zhelez u patientsok reproduktivnogo vozrasta posle total'noi ovarioektomii. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014;13(2):16-22 (in Russian)].
11. Покуль Л.В., Чугунова Н.А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции. *Доктор.Ру.* 2016;3(120):17-24 [Pokul' LV, Chugunova NA. Oksidativnyi stress v geneze dobrokachestvennykh displazii molochnykh zhelez i vozmozhnosti ego korrektsii. *Doktor.Ru.* 2016;3(120):17-24 (in Russian)].
12. Радзинский В.Е., Носенко Е.Н., Оразов М.Р., и др. Эффективность и безопасность негормонального лечения доброкачественной дисплазии молочной железы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(2):50-61 [Radzinskii VE, Nosenko EN, Orazov MR, et al. Effektivnost' i bezopasnost' negormonal'nogo lecheniia dobrokachestvennoi displazii molochnoi zhelezy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2020;19(2):50-61 (in Russian)].
13. Сотникова Л.С., Голубятникова Е.В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез. *Эффективная фармакотерапия.* 2016;4:12-21 [Sotnikova LS, Golubiatnikova EV. K voprosu effektivnosti terapii dobrokachestvennoi patologii molochnykh zhelez. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2016;4:12-21 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Влияние прегравидарной подготовки на структурную перестройку эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием

Д.В. Смирнова^{✉1}, А.М. Герасимов¹, Л.В. Кулида², Т.В. Вертелецкая², А.И. Малышкина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Аннотация

Цель. Определить особенности структурной перестройки эндометрия при различных вариантах прегравидарной подготовки у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) и бесплодием.

Материалы и методы. Обследованы 90 женщин в возрасте 18–40 лет, лечившиеся от ХЭ. Всем пациенткам проводили обследование с микробиологическим (культуральным) исследованием отделяемого цервикального канала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности к антибиотикам, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и морфологическое исследование биоптатов эндометрия до и после лечения. Всех женщин исследуемой группы разделили на 2 подгруппы. Пациентки 1-й подгруппы (n=30) получали стандартное лечение ХЭ – антибактериальные и нестероидные противовоспалительные препараты; во 2-й подгруппе (n=60) женщинам дополнительно назначали курс иммуностимулирующей терапии препаратом бактериального липополисахарида.

Результаты. По результатам культурального метода повторные посевы из цервикального канала после лечения чаще оказывались стерильными у женщин 2-й подгруппы. При проведении УЗИ диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне миометрия встречались у всех пациенток до и после лечения. Во 2-й подгруппе после лечения отмечены значимые изменения в эндометрии в виде увеличения его толщины и 4-кратного уменьшения числа гиперэхогенных включений в базальном слое, а также зафиксировано исчезновение неровности линии смыкания эндометрия. В биоптатах эндометрия женщин 2-й подгруппы имело место значимое уменьшение удельной площади воспалительного инфильтрата, отсутствие очагов фиброза и увеличение толщины стенки сосудов.

Заключение. Добавление в стандартную схему лечения ХЭ препарата бактериального липополисахарида не только улучшает микробиологическое окружение генитального тракта женщины, но и существенно воздействует на морфофункциональное состояние эндометрия.

Ключевые слова: эндометрий, бесплодие, хронический эндометрит, бактериальный липополисахарид

Для цитирования: Смирнова Д.В., Герасимов А.М., Кулида Л.В., Вертелецкая Т.В., Малышкина А.И. Влияние прегравидарной подготовки на структурную перестройку эндометрия у женщин с хроническим эндометритом и бесплодием. Гинекология. 2022;24(4):311–318. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201764

ORIGINAL ARTICLE

Influence of pregravid preparation on the structural reorganization of the endometrium in women with chronic endometritis in infertility

Daria V. Smirnova^{✉1}, Aleksei M. Gerasimov¹, Ludmila V. Kulida², Tatyana V. Verteletskaia², Anna I. Malyshkina^{1,2}

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

²Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

Abstract

Aim. To reveal the peculiarities of structural reorganization of the endometrium in various variants of pregravid preparation in women with chronic endometritis (CE) and infertility.

Materials and methods. We examined 90 women aged 18–40 who were treated for CE. For all patients, examination with microbiological (cultural) examination of the cervical canal to be separated for aerobic and facultative anaerobic microorganisms with the determination of sensitivity to antibiotics, ultrasound examination (ultrasound) of the pelvic organs and morphological examination of endometrial biopsy samples before and after treatment. All women of the study group were divided into 2 subgroups. Patients of the 1st subgroup (n=30) received standard treatment for CE – antibacterial and non-steroidal anti-inflammatory drugs; in the 2nd (n=60) – an additional course of immunostimulating therapy with a bacterial lipopolysaccharide preparation was prescribed.

Results. According to the cultural method, repeated cultures from the cervical canal after treatment turned out to be sterile more often in women of the 2nd subgroup. Ultrasound diffuse-focal changes in the subendometrial zone of the myometrium occurred in all patients before and after treatment. In the 2nd subgroup, after treatment, significant changes in the endometrium were noted in the form of an increase in its thickness and a 4-fold decrease in the number of hyperechoic inclusions in the basal layer, as well as the disappearance of the irregularity of the endometrial closure line. In the endometrial biopsies of women of the 2nd subgroup, a significant decrease in the specific area of the inflammatory infiltrate, the absence of foci of fibrosis, and an increase in the thickness of the vessel wall were noted.

Conclusion. The addition of a bacterial lipopolysaccharide to the standard CE treatment regimen not only improves the microbiological environment of the female genital tract, but also significantly affects the morphofunctional state of the endometrium.

Keywords: endometrium, infertility, chronic endometritis, bacterial lipopolysaccharide

For citation: Smirnova DV, Gerasimov AM, Kulida LV, Verteletskaia TV, Malyshkina AI. Influence of pregravid preparation on the structural reorganization of the endometrium in women with chronic endometritis in infertility. Gynecology. 2022;24(4):311–318. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201764

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Смирнова Дарья Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: smirnovadv8@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-5387

[✉]Daria V. Smirnova – Graduate Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: smirnovadv8@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-5387

Введение

Хронический эндометрит (ХЭ), несмотря на многолетнюю историю его изучения, продолжает оставаться одной из актуальных медико-социальных проблем. Популяционная распространенность ХЭ относительно невелика – 10–11%. Аналогичный процент ХЭ диагностируют у пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Однако существенно, до 72%, увеличивается частота обнаружения хронического воспаления слизистой оболочки матки у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза [1]. ХЭ занимает ведущее место в структуре причин нарушения фертильной функции. Так, по данным разных авторов, хроническое воспаление в эндометрии обнаруживают у 15–57% пациенток с бесплодием и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения [2–4], выводя его в ранг основных причин нарушения репродуктивной функции. Такой существенный разброс в показателях встречаемости ХЭ определяется различными подходами к диагностике данного состояния. Одни исследователи при диагностике ХЭ учитывают лишь наличие плазматических клеток при гистологическом исследовании, не беря в расчет другие признаки хронического воспаления [5]. Ряд исследователей в качестве критерия ХЭ используют гистероскопическую картину, которая может давать ложноотрицательные результаты почти в 20% случаев [6]. Многочисленными исследователями постулировано, что воспаление является нормальным состоянием эндометрия в некоторые фазы его развития, в частности в период менструации. Именно поэтому на современном этапе ХЭ предлагают рассматривать как «нарушенное воспалительное состояние эндометрия» в противовес «нормальному воспалительному состоянию эндометрия» – ключевому механизму в нормальном течении таких физиологических процессов, как менструация, имплантация и беременность [5]. «Нормальное воспалительное состояние эндометрия» регулируется эстрогенами, которые подавляют секрецию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1 β [7], и прогестероном, снижающим цитотоксическую активность НК-клеток [8] – маркеров воспаления, число которых увеличивается в безгормональный менструальный период, благодаря чему совместно с клеточной инфильтрацией запускаются процессы десквамации эндометрия. Такой взгляд объясняет развитие ХЭ при отсутствии общепризнанных причин развития воспаления: инфекции и инородных тел в полости матки.

До недавнего времени приоритетом в лечении ХЭ считали воздействие на микробные агенты, которые потенциально могут способствовать поддержанию длительного существующего нарушенного воспалительного состояния эндометрия. Однако такой подход не может считаться пол-

ноценным с точки зрения патогенеза развития хронического воспаления, поскольку мишенью антибиотикотерапии служат только микробы, а не те морфологические сдвиги, развивающиеся в результате длительно персистирующего хронического воспаления [9], к которым относится развитие фиброза, клеточной инфильтрации мононуклеарными и другими воспалительными клетками и, как следствие, разрушение тканей, нарушение васкуляризации эндометрия [5]. В итоге после элиминации микробного фактора практически у 1/3 пациенток продолжается персистирование ХЭ [10]. К сожалению, в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации, позволяющие стандартизованно подойти к решению проблемы оценки и нормализации избыточной воспалительной реакции эндометрия [5]. Особое внимание в последних систематических обзорах уделено необходимости продолжать дальнейшие исследования, в особенности в отношении результатов гистопатологии, которые должны быть пересмотрены [5, 11]. Аналогичные рекомендации предлагаются и для лечения ХЭ: в частности, рекомендуется не ограничиваться только антибактериальной терапией, а продолжать поиск противовоспалительных препаратов, тем более что их эффективность доказана на экспериментальных моделях [5, 12].

Одним из перспективных препаратов для лечения ХЭ у женщин с репродуктивными нарушениями может стать бактериальный липополисахарид (БЛПС), выделенный из клеток *Salmonella typhi*. Препарат обладает широким иммуномодулирующим действием за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, ретикулоэндотелиальной и фибринолитической систем, активирует фагоцитоз, синтез ИЛ-1, ИЛ-2, фактора некроза опухоли α и интерферона α , оказывает противовоспалительное и десенсибилизирующее действие, препятствует синтезу коллагена фибробластами, ускоряет процесс созревания фиброцитов. Стимуляция активности гиалуронидазы и подавление образования коллагеновых волокон в фибробластах обеспечивают увеличение проницаемости тканей, улучшение фибринолитических свойств крови и ускорение проникновения лекарственных веществ в очаг поражения, способствуют рассасыванию очагов воспаления, восстановлению кровообращения, препятствуют формированию и ускоряют рассасывание образовавшихся спаек.

В 1980-е годы согласно инструкциям Минздрава прежде чем приступить к лечению хронического заболевания, необходимо было назначать гоновакцину или Пирогенал [13]. В последнее десятилетие вновь возрос интерес к этому препарату. В гинекологии появляются исследования, подтвержденные патентами, связанные с использованием в качестве иммуностимулирующей терапии препарата БЛПС, выделенного из клеток *S. typhi*: способ лечения эктопии

Герасимов Алексей Михайлович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА.
ORCID: 0000-0002-6254-1385

Кулида Людмила Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ «ИвНИИМид им. В.Н. Городкова». ORCID: 0000-0001-8962-9048

Вертелецкая Татьяна Викторовна – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием №3 ФГБУ «ИвНИИМид им. В.Н. Городкова». ORCID: 0000-0001-9868-6802

Мальшкіна Анна Ивановна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «ИвНИИМид им. В.Н. Городкова», зав. каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА, гл. внештат. специалист Минздрава России в ЦФО по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин. ORCID: 0000-0002-1145-0563

Aleksei M. Gerasimov – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical Academy. ORCID: 0000-0002-6254-1385

Ludmila V. Kulida – D. Sci. (Med.), Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood. ORCID: 0000-0001-8962-9048

Tatyana V. Verteletskaia – Cand. Sci. (Med.), Gorodkov Ivanovo Scientific-Research Institute of Maternity and Childhood. ORCID: 0000-0001-9868-6802

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

шейки матки (Н.Ф. Хворостухина и соавт., 2015 г.) и способ комплексного консервативного лечения миомы матки (А.А. Плеханов и соавт., 2017 г.). В результате исследований скорректирована официальная аннотация к препарату, где в разделе «показания к применению» присутствуют такие этиологические факторы нарушения фертильной функции, как воспалительные заболевания придатков матки, бесплодие, хронический простатит [14]. Многие исследования последних лет посвящены изучению воздействия БЛПС, выделенного из клеток *S. typhi*, на восстановление фертильной функции в супружеских парах с бесплодием. Однако эти работы касаются изучения системного действия БЛПС на иммунологические показатели, и он воспринимается исследователями как мощный иммунокорректор. Считается, что иммуномодулирующая терапия должна проводиться с учетом иммунного статуса. Показанием к ней является длительное хроническое течение рецидивирующего процесса, а также смешанные инфекции (микст-инфекции), в особенности при отсутствии эффекта от предыдущих курсов этиотропной терапии. Кроме того, некоторые антибактериальные препараты снижают иммунитет. Одновременное назначение антибиотиков и иммуномодуляторов позволяет усилить эффективность лечения [13]. Так, с учетом этих эффектов БЛПС рекомендован клиническим протоколом «Не развивающаяся беременность» для усиления опсонизации микроорганизмов [15]. Также показана эффективность Пирогенала в комплексном лечении ХЭ в виде восстановления структурно-функциональных характеристик эндометрия, нестрессовых адаптационных реакций, развития нормореактивности. Однако оценка восстановления морфофункциональных характеристик эндометрия проводилась лишь по купированию различных морфотипов ХЭ, без углубленного анализа морфометрических параметров хронического воспаления эндометрия – удельной площади воспалительного инфильтрата, фиброза, сосудистого и железисто-стромального компонентов [16].

Именно недостаточность данных о влиянии БЛПС на морфофункциональное состояние эндометрия и послужила обоснованием для проведения настоящего исследования, в котором изучены морфометрические характеристики эндометрия у женщин с ХЭ и бесплодием до и после комплексного лечения с применением БЛПС.

Цель исследования – определить особенности структурной перестройки эндометрия при различных вариантах прегравидарной подготовки у женщин с ХЭ при бесплодии.

Материалы и методы

Условия проведения

Исследование проводили в 2 этапа на клинической базе ФГБУ «ИвНИИМид им. В.Н. Городкова» с ноября 2019 по декабрь 2021 г. На I этапе изучали исследуемые параметры у всех женщин с ХЭ, взятых в исследование, и распределяли пациенток на 2 подгруппы в зависимости от выбранной схемы лечения, осуществляли терапевтические мероприятия. На II этапе выполняли контрольное обследование пациенток I и 2-й подгрупп после лечения (через менструальный цикл) с оценкой изучаемых параметров в динамике.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- репродуктивный возраст 18–40 лет (репродуктивный период по критериям рабочей группы STRAW+10 – Stages of Reproductive Aging Workshop);
- наличие бесплодия и гистологически подтвержденного ХЭ (код по МКБ-10 N97.2).

Критерии невключения: наличие у женщин абсолютных форм бесплодия, аномалий развития гениталий, миомы матки, аденомиоза.

Участники исследования

Исследуемую группу составили 90 женщин в возрасте 18–40 лет, находившихся на стационарном лечении ХЭ в рамках прегравидарной подготовки в ФГБУ «ИвНИИМид им. В.Н. Городкова».

Средний возраст обследованных составил 30 (26–34) лет. Наиболее часто в структуре перенесенных заболеваний в группе определялись:

- острые респираторные инфекции – у 90 (100%);
- ветряная оспа – у 77 (85,6%);
- ангина – у 18 (20%);
- краснуха – у 12 (13,3%) пациенток.

Среди соматической патологии преобладали:

- хронический гастрит – у 16 (17,8%);
- заболевания щитовидной железы – у 17 (18,9%);
- хронический пиелонефрит – у 14 (15,6%) женщин.

Также 18 (20%) обследованных были курящими.

Средний возраст наступления менархе составил 13 (12–14) лет с колебаниями индивидуальных показателей от 10 до 16 лет. Средняя продолжительность менструального цикла равна 29 (28–30) дней, длительность менструации – 5 (5–6) дней. При этом у 59 (65,6%) женщин менструация умеренная, у 27 (30%) – обильная, у 4 (4,4%) – скудная. У 37 (41,1%) пациенток, включенных в исследование, отмечено нарушение менструальной функции по типу альгодисменореи. Начало половой жизни у всех пациенток произошло преимущественно в возрасте от 13 до 27 лет, средний возраст – 18 (17–19) лет.

Из всех обследованных нами женщин с ХЭ у 46 (51,1%) диагностировано первичное бесплодие, у 44 (48,9%) – вторичное. Средний стаж бесплодия составил 2 (1–3) года.

Из репродуктивного анамнеза установлено, что до развития периода бесплодия у 23 (51,1%) пациенток имели место своевременные роды, у 14 (31,1%) – ранний самопроизвольный выкидыш, у 13 (28,9%) – неразвивающаяся беременность в раннем сроке, у 10 (22,2%) – медицинский аборт на сроке до 12 нед и у 9 (20%) – внематочная беременность.

Методы оценки целевых показателей

Всем пациенткам на момент госпитализации в рамках прегравидарной подготовки проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование с обязательным микробиологическим (культуральным) исследованием отделяемого цервикального канала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с определением чувствительности к антибиотикам. При обнаружении условно-патогенных бактерий диагностически значимым титром считали показатели более 10^3 КОЕ/мл в тестируемом материале. После лечения выполняли контрольное микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого цервикального канала.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и гистологическое исследование биоптатов эндометрия проводилось также в 2 этапа: до лечения и через менструальный цикл после лечения, в «окно имплантации» на 8-й постовуляторный день (по тестам для определения овуляции). Большинство отечественных и зарубежных ученых сходятся во мнении, что контроль адекватности проведенной комплексной терапии ХЭ целесообразно проводить не ранее чем через 2 мес после окончания терапии. Важно подчеркнуть, что оценка эффективности лечения ХЭ сводится не столько

к учету динамики клинических симптомов заболевания, сколько к оценке характера изменений патологических процессов в эндометрии. Последняя осуществляется в процессе проведения УЗИ органов репродуктивной системы и выполнения аспирационной биопсии эндометрия с последующей морфологической его оценкой [17].

При проведении УЗИ устанавливали наличие УЗ-критериев ХЭ и измеряли толщину эндометрия в сагиттальной плоскости в области дна согласно современным рекомендациям. Взятие материала для обзорной гистологии осуществляли посредством биопсийной кюретки – пайпеля (Pipelle de Cornier, Laboratoire S.C.D., Франция) на 8-й постовуляторный день (по тестам для определения овуляции). Использовали стандартный метод парафиновой проводки материала с последующей окраской гистологических препаратов гематоксилином и эозином. На основании обзорной морфологии верифицировали клинический диагноз и оценивали морфофункциональное состояние эндометрия. На гистологических срезах по 4 сканирующим линиям через 2 поля на 3-е определяли удельную площадь воспалительного инфильтрата, фиброза, сосудов, стромы и желез эндометрия. Структурные особенности изучаемых параметров эндометрия оценивали с помощью программы «ВидеоТест-Мастер Морфология 4.0» (ООО «НПК "Зенит"», Россия) и микроскопа «Axiostarplus» (Carl Zeiss, Германия) с цифровой камерой ProgResC3 при ув. 100 и 400. Площадь 1 поля зрения составила 1890 мкм² при ув. 100.

Анализ в подгруппах

Всех женщин группы исследования разделили на 2 подгруппы. Для всех пациенток курс лечения начинался с 3-го дня менструального цикла.

Женщины 1-й подгруппы (n=30) получали стандартное лечение ХЭ: антибактериальные препараты в зависимости от выявленной чувствительности инфекции к антибиотикам, метронидазол внутривенно и перорально в суточной дозе 2 г в течение 10 дней, нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин в суточной дозе 100 мг ректально в течение 7 дней). Пациенткам 2-й подгруппы (n=60) на 1-м этапе лечения на 3-й день менструального цикла назначали курс иммуностимулирующей терапии препаратом БЛПС, выделенного из клеток *S. typhi* (показание к назначению – бесплодие, согласно инструкции к препарату, регистрационный №PN003478/01, дата регистрации – 22.03.2019 г.). Начальная доза составила 25 мкг внутримышечно. Последующие инъекции производили через каждые 48 ч с последовательным увеличением дозы на 25 мкг до повышения температуры тела пациентки не ниже 38°C, но не более максимальной дозы 150 мкг. С момента повышения температуры тела или с 3-й инъекции назначали антибактериальные препараты (в зависимости от выявленной чувствительности инфекции к антибиотикам), метронидазол внутривенно и перорально в суточной дозе 2 г в течение 10 дней, нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин в суточной дозе 100 мг ректально в течение 7 дней).

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ИвГМА (протокол №1 от 15.01.2020 г.). Всем пациенткам до начала исследования была предоставлена письменная информация о его проведении, разъяснена суть исследования и связанный с участием в нем риск для здоровья. Перед началом исследования каждая пациентка подписала форму добровольного информированного согласия

Таблица 1. Ультразвуковые параметры эндометрия у женщин с ХЭ при бесплодии, абс. (%)

Table 1. Ultrasound parameters of the endometrium in women with CE in infertility, abs. (%)

Ультразвуковые параметры эндометрия	1-я подгруппа (n=30)		2-я подгруппа (n=60)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперэхогенные включения в базальном слое	20 (66,7)	16 (53,3)	45 (75)	11 (18,3)**
Диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне миометрия	30 (100)	30 (100)	60 (100)	60 (100)
Неровность линии смыкания	5 (16,7)	3 (10)	10 (16,7)	0 (0)*

*Значимость различий между подгруппами: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

(с указанием даты подписания). Подпись участницы заверялась подписью исследователя.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 13.0» (StatSoft Inc., США), «Microsoft Office 2010» (Microsoft, США). Результаты представлены в виде медианы с указанием 25 и 75-го перцентилей [Me (Q25%–Q75%)]. Различия между показателями в подгруппах определяли посредством критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точечного критерия Фишера, а также с помощью критерия Манна–Уитни, и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

УЗИ органов малого таза, проведенное до начала лечения, не показало органической пролиферативной патологии внутренних гениталий у всех (100%) обследованных пациенток. Средние показатели толщины эндометрия по данным УЗИ у женщин с ХЭ составили 7,5 (5,1–9,0), толщина эндометрия в 1-й подгруппе – 7,5 (5,9–9,0), во 2-й – 7,2 (5,0–8,95) мм. Все женщины имели сонографические признаки ХЭ, которые представлены в табл. 1.

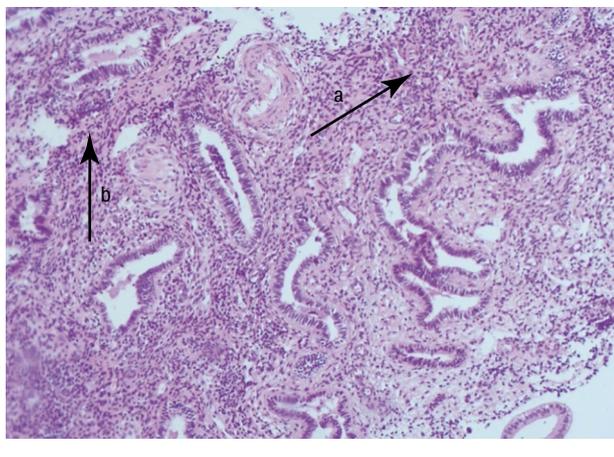
При выполнении УЗИ у пациенток исследуемой группы в 100% случаев определялись диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне миометрия (см. табл. 1). У большей части женщин диагностировали гиперэхогенные включения в базальном слое, в небольшом проценте наблюдений отмечалась неровность линии смыкания. Предметом дискуссий остается значение УЗИ в диагностике ХЭ. Суждения исследователей варьируют от бесспорной достоверности до сомнительной ценности этого метода верификации ХЭ [18, 19].

При патоморфологическом исследовании биоптатов эндометрия у женщин с бесплодием и ХЭ до лечения выявлены следующие особенности. Во всех отделах функционального слоя эндометрия определялась воспалительная инфильтрация с характерной перигландулярной и периваскулярной локализацией (рис. 1). Основными компонентами воспалительного инфильтрата оказались лимфоидные элементы, плазматические клетки, лейкоциты и гистиоциты. В 20 (22%) случаях воспалительная инфильтрация имела диффузный характер распространения.

Очаговый фиброз стромы эндометрия, склеротические изменения стенок спиральных артерий диагностировали в 23 (26%) случаях, они оказались более выражены при длительном течении хронического воспаления. Следует подчеркнуть, что при ХЭ из-за повреждения рецепторного ап-

Рис. 1. а – перибронхиальная периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация; б – очаговый фиброз стромы эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 1. a – peribronchial perivascular lymphocytic infiltration; b – focal endometrial stromal fibrosis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$.



парата слизистой оболочки матки нарушались циклические изменения эндометрия в виде неполноценной секреторной перестройки желез и сосудисто-стромального компонента. Так, эпителий желез не всегда соответствовал фазе менструального цикла, в 12 (13,3%) случаях обнаружили железы с индифферентным эпителием, в отдельных случаях – у 7 (7,8%) женщин – отмечалось усиление пролиферативного компонента вплоть до развития простой гиперплазии эндометрия. Более инертной в плане циклической перестройки структурных компонентов оставалась строма эндометрия, которая отличалась повышенной плотностью и наличием фибробластоподобных клеток с преимущественно перигландулярной и периваскулярной локализацией. Определялись одиночно расположенные спиральные артерии с тонкой склеротически измененной стенкой. Описанные выше патоморфологические особенности эндометрия и данные ряда исследователей подтверждают, что раскрытие концепции патогенеза ХЭ и устранение структурно-функциональной несостоятельности воспаленного эндометрия невозможны вне обобщения изменений его морфологической структуры на микро- и макроскопическом уровнях [20–22].

По данным культурального метода обследования, цервикальный канал до лечения оказался инфицирован у 21 (70%) женщины в 1-й подгруппе и у 45 (75%) – во 2-й.

У всех обследованных нами женщин до начала лечения ХЭ наиболее часто обнаруживали таких возбудителей, как *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus* spp., *Streptococcus anhaemolyticus*, *Corynebacterium* spp. (*Diphtheroid*), *Streptococcus viridans*, *Proteus vulgaris*. В последние годы в качестве возбудителей ХЭ очень часто фигурируют представители условно-патогенной флоры. В. Склярва и соавт. (2020 г.) в своей работе отмечают высокую частоту встречаемости микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом, и группы неспецифических инфекций (*Ureaplasma*, *E. faecalis*, *E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella*, *S. aureus*) у пациенток с привычным выкидышем и при первичном бесплодии [23]. Некоторые авторы отмечают, что высокая частота стерильных посевов эндометрия требует признать существование аутоиммунного эндометрита и вторичную роль микробного начала [24].

При проведении антибактериальной терапии в зависимости от результатов культурального метода и чувствительности к антибиотикам в 1-й подгруппе пациенток препаратом выбора стал:

- у 39 (65%) женщин – цефтриаксон;
- у 10 (16,7%) – амоксициллин+клавулановая кислота;
- у 4 (6,6%) – эртапенем;
- у 2 (3,3%) – цiproфлоксацин;
- у 2 (3,3%) – левофлоксацин;
- у 1 (1,7%) – джозамицин;
- у 1 (1,7%) – доксицилина моногидрат;
- у 1 (1,7%) – цефазолин.

Во 2-й подгруппе:

- у 17 (56,7%) пациенток – цефтриаксон;
- у 5 (16,7%) – джозамицин;
- у 4 (13,3%) – цiproфлоксацин;
- у 3 (10%) – доксицилина моногидрат;
- у 1 (3,3%) – амоксициллин+клавулановая кислота.

Повторное обследование женщин после терапии ХЭ показало, что средняя толщина эндометрия в 1-й подгруппе составила 8,5 (7,2–9,0), во 2-й – 10,9 (10,0–12,0) мм. При этом во 2-й подгруппе отмечено статистически значимое увеличение этого параметра в сравнении с исходным его значением до лечения ($p=0,0000$). В 1-й подгруппе существенных изменений в УЗ-признаках ХЭ не выявлено (см. табл. 1). Также у 100% пациенток визуализировались диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне миометрия, более чем у 50% пациенток оставались гиперэхогенные включения в базальном слое, в 10% наблюдений линия смыкания эндометрия была неровной. Во 2-й подгруппе произошли радикальные изменения в УЗ-картине. Существенно (с 75 до 18,3%) снизилось число пациенток с гиперэхогенными включениями в базальном слое ($p<0,001$), ни у одной пациентки не зафиксировано неровности линии смыкания эндометрия, что радикально отличает 2-ю подгруппу от 1-й. При этом так же, как и в 1-й подгруппе, у 100% пациенток сохранялись диффузно-очаговые изменения в субэндометриальной зоне миометрия.

Повторные посевы из цервикального канала после окончания терапии оказались стерильными в 1-й подгруппе у 21 (70%) пациентки, во 2-й – у 51 (85%) женщины. В остальных случаях в посевах обнаруживали единичные микроорганизмы из накопительной среды в моноформе, выявленные до лечения в диагностически незначимом титре.

По результатам проведенных нами исследований так же, как и в работах В.Е. Радзинского (2015 г.), установлено, что применение БЛПС оказывает положительное влияние на динамику эхографических параметров слизистой оболочки матки, способствует восстановлению нормоценоза и адекватной секреторной перестройки эндометрия [15]. Дополнительно для оценки эффективности реабилитации нами разработаны морфометрические параметры, позволяющие наиболее полно проанализировать особенности морфофункциональной перестройки эндометрия при лечении ХЭ у женщин с бесплодием (табл. 2).

Так, удельная площадь воспалительного инфильтрата в эндометрии женщин 2-й подгруппы оказалась в 2,5 раза ниже аналогичного параметра у пациенток 1-й подгруппы и так же – в сравнении с исходными показателями площади воспалительного инфильтрата до лечения ХЭ (см. табл. 2). Максимальное значение удельной площади воспалительного инфильтрата после лечения – 0,4 (0,3–0,5) мкм^2 – представлено в эндометрии женщин 1-й подгруппы. Воспалительный инфильтрат в эндометрии у женщин после лечения состоял из лимфоидных элементов, лейкоцитов и единичных

Таблица 2. Морфометрические параметры эндометрия у женщин с ХЭ при бесплодии, мкм²**Table 2. Morphometric parameters of the endometrium in women with CE in infertility, μm²**

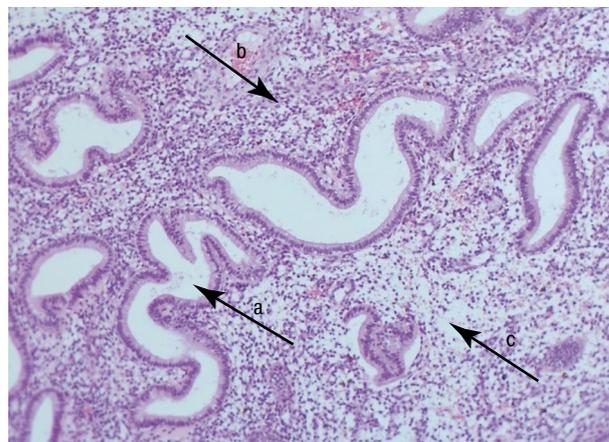
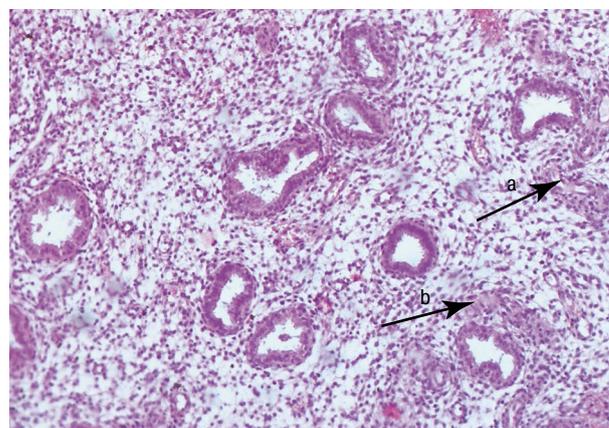
Морфометрические параметры эндометрия	ХЭ до лечения (n=90)	1-я подгруппа после лечения (n=30)	2-я подгруппа после лечения (n=60)
Железы	1,7 (1,2–2,2)	2,3 (1,7–2,9)	2,03 (1,3–2,4)
Сосуды	0,04 (0,03–0,0)	0,05 (0,03–0,06)	0,06 (0,04–0,06)
Воспалительный инфильтрат	0,4 (0,2–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	0,2 (0,1–0,2)**
Фиброз	0,04 (0,02–0,04)	0,06 (0,03–0,09)	0***
Строма	7,6 (6,9–8,2)	6,7 (5,9–7,5)	7,7 (7,4–8,2)
Толщина стенки сосудов	0,02 (0,02–0,03)	0,02 (0,018–0,022)	0,04 (0,03–0,04)**

*Значимость различий по сравнению с исходными показателями: * $p < 0,02$; ** $p < 0,001$; †значимость различий между подгруппами после лечения: † $p < 0,05$; †† $p < 0,01$.

плазматических клеток. У пациенток 2-й подгруппы воспалительный инфильтрат располагался диффузно, без очаговых периваскулярных и перибронхиальных скоплений (рис. 2). Лишь в 3 случаях у женщин 2-й подгруппы определялась крупноочаговая воспалительная лимфоцитарная инфильтрация с начальными признаками фибробластической трансформации клеток воспалительного инфильтрата. Очаговый фиброз после лечения не определялся у женщин 2-й подгруппы. Данный параметр при стандартной методике лечения имел максимальное значение – 0,06 (0,03–0,09) мкм².

Одним из неблагоприятных исходов ХЭ является гиповаскуляризация эндометрия, обусловленная воспалительными изменениями в его строме. После лечения минимальные значения удельной площади сосудов зарегистрированы у женщин 1-й подгруппы. В сосудах эндометрия 2-й подгруппы изменения связаны не только с увеличением площади сосудов, но и утолщением их стенки за счет циклической трансформации.

Описанная выше динамика морфометрических параметров эндометрия у женщин с ХЭ и бесплодием имела место при сравнении подгрупп со стандартным и оригинальным типом лечения ХЭ у женщин с бесплодием. После лечения в подгруппе пациенток с использованием препарата БЛПС площадь воспалительного инфильтрата оказалась в 2 раза меньше аналогичного параметра в подгруппе со стандартным методом лечения. Толщина стенки сосудов в эндометрии женщин 2-й подгруппы была в 2 раза больше данного параметра 1-й подгруппы. Воспалительные изменения в эндометрии, гиповаскуляризация стромы эндометрия, очаговый фиброз являются одним из основных факторов неполноценной секреторной перестройки эндометрия с нарушением его рецептивности. Так, в эндометрии женщин 1-й подгруппы в 3 (10%) случаях секреторная перестройка желез соответствовала ранней стадии фазы секреции, а в строме определялись лишь единичные очаги предецидуальной трансформации (рис. 3). У основной массы пациенток за счет слабо выраженной воспалительной инфильтрации диагностирована полноценная перестройка стромы эндометрия в виде периваскулярной и перибронхиальной предецидуальной трансформации клеток стромы. Сосудистое русло эндометрия женщин 2-й подгруппы представлено полями из 3–4-спиральных артерий с признаками циклической перестройки.

Рис. 2. a – умеренно извитые железы; b – диффузное расположение воспалительного инфильтрата; c – очаговый отек стромы. Окраска гематоксилином и эозином, ×100.**Fig. 2. a – moderately tortuous glands; b – diffuse location of inflammatory infiltrate; c – focal stromal edema. Hematoxylin and eosin staining, ×100.****Рис. 3. a – тонкостенные спиральные артерии с узким просветом; b – периваскулярно расположенные единичные предецидуальные клетки. Окраска гематоксилином и эозином, ×100.****Fig. 3. a – thin-walled spiral arteries with narrow lumen; b – perivascularly located single predecidual cells. Hematoxylin and eosin staining, ×100.**

Заключение

Добавление препарата БЛПС, выделенного из клеток *S. typhi*, в стандартную схему лечения ХЭ в рамках прегравидарной подготовки позволяет не только улучшить микробиологическую картину генитального тракта женщин, но и существенно воздействовать на морфофункциональное состояние эндометрия. Это положение подтверждается положительной динамикой параметров ультразвукового и морфологического исследования на 8-й постовуляторный день (по тестам для определения овуляции) в виде увеличения толщины эндометрия, 4-кратного уменьшения количества гиперэхогенных включений в базальном слое и исчезновения неровности линии смыкания на фоне адекватной циклической перестройки сосудисто-стромального компонента эндометрия, отсутствия очагов фиброза и уменьшения площади воспалительного инфильтрата.

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. А.М. Герасимов – автор идеи, актуальность исследования, анализ результатов, написание текста; Л.В. Кулида – обзорная гистология, морфометрия, анализ результатов, оформление фотодокументации, написание текста; Д.В. Смирнова – обзорная гистология, морфометрия, анализ результатов, оформление фотодокументации, написание текста; Т.В. Вертецкая – анализ клинических данных, статистическая обработка; А.И. Малышкина – редактирование 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. AM Gerasimov – idea author, research relevance, analysis of results, text writing; LV Kulida – review histology, morphometry, analysis of results, photo documentation, text writing; DV Smirnova – review histology, morphometry, analysis of results, photo documentation, text writing; TV Vereteckaya – clinical data analysis, statistical processing; AI Malyshkina – article text 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.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИвГМА (протокол №1 от 15.01.2020). Всем пациенткам до начала исследования была предоставлена письменная информация о его проведении, разъяснена суть исследования и связанный с участием в нем риск для здоровья. Перед началом исследования каждая пациентка подписала форму добровольного информированного согласия (с указанием даты подписания). Подпись участницы заверялась подписью исследователя.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics Committee of the the Ivanovo State Medical Academy (protocol №1 of 15.01.2020). All patients were provided with written information about the study before the start of the study, explained the essence of the study and the health risks associated with participation in it. Before starting the study, each patient signed a voluntary informed consent form (indicating the date of signing). The participant's signature was certified by the investigator's signature.

Литература/References

- Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic Endometriosis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. DOI:10.22074/ijfs.2020.5779
- Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometriosis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185-92. DOI:10.5653/cerm.2016.43.4.185
- Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometriosis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):217-20. DOI:10.1016/j.ejogrb.2010.12.010
- Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106-10. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.09.025
- Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Prz Menopauzalny.* 2020;19(2):90-100. DOI:10.5114/pm.2020.97863
- Song D, Li TC, Zhang Y, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.12.007
- Robertson SA, Jin M, Yu D, et al. Corticosteroid therapy in assisted reproduction – immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2164-73. DOI:10.1093/humrep/dew186
- Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction.* 2009;138(6):903-19. DOI:10.1530/REP-09-0247
- Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019;112(1):162-73.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.03.004
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21(5):640-7. DOI:10.1177/1933719113508817
- Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):748-61. DOI:10.1093/humupd/dmv038
- Christoffersen M, Troedsson M. Inflammation and fertility in the mare. *Reprod Domest Anim.* 2017;52(Suppl. 3):14-20. DOI:10.1111/rda.13013
- Кравченко Е.Н. Контраверсии в лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки. *Эффективная фармакотерапия.* 2010;5:82-4 [Kravchenko EN. Kontraversii v lechenii khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy pridatkov matki. *Effective pharmacotherapy.* 2010;5:82-4 (in Russian)].
- Чернышев И.В., Степанов К.А. Пирогенал в комплексной терапии хронического бактериального простатита. *Эффективная фармакотерапия.* 2010;28:24-7 [Chernyshev IV, Stepanov KA. Pirogenal v kompleksnoi terapii khronicheskogo bakterial'nogo prostatita. *Effective pharmacotherapy.* 2010;28:24-7 (in Russian)].
- Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Алеев И.А., и др. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС. Версия 1.0. М.: StatusPraesens, 2015. Режим доступа: <https://mzkchr.ru/wp-content/uploads/2016/09/nerazvivayushhayasya-beremennost.pdf>. Ссылка активна на 28.07.2022 [Radzinskii VE, Makletsova SA, Aleev IA, et al. Nerazvivaiushchayaia beremennost'. Metodicheskie rekomendatsii MARS. Versiia 1.0. Moscow: StatusPraesens, 2015. Available at: <https://mzkchr.ru/wp-content/uploads/2016/09/nerazvivayushhayasya-beremennost.pdf>. Accessed: 28.07.2022 (in Russian)].
- Петров Ю.А., Радзинский В.Е., Калинина Е.А., и др. Возможности таргетной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа. *Медицинский вестник Юга России.* 2015;(4):71-5 [Petrov YA, Radzinsky VE, Kalinina EA, et al. Opportunities targetou therapy of chronic endometritis with patagonia. *Medical Herald of the South of Russia.* 2015;(4):71-5 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2015-4-71-75
- Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016;3(3):141-8 [Unanyan AL, Kossovich YuM. Modern approaches to the treatment of patients with chronic endometritis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2016;3(3):141-8 (in Russian)]. DOI:10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148
- Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н. Хронический эндометрит как исход инфекционного воспалительного заболевания

- матки. *Гинекология*. 2016;18(2):44-50 [Kuznetsova IV, Zemlina NS, Rashidov TN. Chronic endometritis as a result of infectious inflammatory diseases of the uterus. *Ginekologiya*. 2016;18(2):44-50 (in Russian)].
19. Базарбаева Д.А., Юсупова М.А. Хронический эндометрит: современные аспекты диагностики и клинические критерии. *Проблемы современной науки и образования*. 2020;8(153):48-52 [Bazarbayeva DA, Yusupova MA. Chronic endometritis: modern aspects of diagnostics and clinical criteria. *Problems of Modern Science and Education*. 2020;8(153):48-52 (in Russian)].
20. Калинина Н.С., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019;9:51-5 [Kalinina NS, Petrov YuA. Chronic endometritis: modern principles of treatment aimed at reducing reproductive losses. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2019;9:51-5 (in Russian)].
21. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018;20(6):53-9 [Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alekhin AI. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. *Gynecology*. 2018;20(6):53-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2018.6.180070
22. Радзинский В.Е., Петров, Ю.А., Калинина Е.А., и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(1):27-34 [Radzinskiy VE, Petrov YA, Kalinina EA, et al. Pathogenetic features of the macrotypes of chronic endometritis. *Kazan medical journal*. 2017;98(1):27-34 (in Russian)]. DOI:10.17750/KMJ2017-27
23. Sklyarova V, Kyshakevych I, Volosovsky P, et al. Epidemiological features of chronic endometritis in reproductive age women with disorders of reproductive health. *Georgian Medical News*. 2020;(304-305):27-32.
24. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;3:113-8 [Petrov YuA. The role of microbial factor in the genesis of chronic endometritis. *Kuban Scientific and Medical Bulletin*. 2016;3:113-8 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2016-3-113-118

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022

Терапевтические стратегии применения мио-инозитола в лечении мужского фактора бесплодия

Е.В. Ших^{✉1}, Л.Ю. Гребенщикова², О.В. Жукова¹, А.А. Багдасарян¹

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

²ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной», Тверь, Россия

Аннотация

Около 187 млн пар в мире страдают бесплодием, при этом по мужскому фактору оно диагностируется в 20–70% случаев. Основной причиной идиопатического бесплодия признано отрицательное влияние активных форм кислорода. С одной стороны, антиоксидантная защита клетки – высокоэффективная многоуровневая система, в связи с чем точки фармакологического воздействия могут быть разными. С другой стороны, антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза) обладают высокой активностью и специфичностью, что обуславливает ограниченные фармакологические возможности прямых антиоксидантов. Существенно более перспективным является применение не прямых методов, таких как нормализация функции митохондрий. Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении энергией двигательной активности сперматозоидов (одного из основных факторов, определяющих мужскую фертильность). Производные мио-инозитола (МИ), участвующие в передаче сигналов клеткам, регулируют внутриклеточный уровень ионов Ca^{2+} , что влияет на окислительный метаболизм митохондрий и выработку аденозинтрифосфата. В связи с этим особый интерес для терапевтических стратегий приобретают митохондриальные антиоксиданты. В настоящее время в клинической практике рассматриваются различные пути введения и схемы применения МИ в фармакотерапии мужчин с олигоастенотератозооспермией (ОАТ). Пероральные нутрицевтические комплексы для лечения мужского фактора бесплодия, основным компонентом в которых является МИ, содержат как прямые, так и не прямые антиоксиданты. Исследования *in vitro* выявили повреждение митохондриальных крист в промежуточном тракте сперматозоидов у пациентов с ОАТ. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что структура митохондрий восстанавливается при инкубации спермы в среде с МИ. Клинические исследования подтвердили, что инкубация спермы в такой среде приводит к повышению подвижности и жизнеспособности спермы у пациентов с ОАТ. Интравагинальный путь введения МИ показал повышение общей подвижности сперматозоидов, увеличение доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов. Именно прогрессивная подвижность считается лучшим маркером для выявления качественных и здоровых сперматозоидов. Этот тип сперматозоидов обычно используют для методов экстракорпорального оплодотворения. В дополнение к этому эффекту интравагинальное применение МИ позволило улучшить качество цервикальной слизи: уменьшить вязкость и снизить кристаллизацию. Воздействие МИ на цервикальную слизь при интравагинальном применении можно рассматривать как дополнительный самостоятельный фактор повышения фертильности.

Ключевые слова: митохондриальные антиоксиданты, мио-инозитол, олигоастенотератозооспермия, мио-инозитол вагинальный

Для цитирования: Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю., Жукова О.В., Багдасарян А.А. Терапевтические стратегии применения мио-инозитола в лечении мужского фактора бесплодия. Гинекология. 2022;24(4):319–326. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201822

BEST PRACTICE

Myo-inositol in the treatment of male factor infertility

Evgenia V. Shikh^{✉1}, Ludmila Yu. Grebenshnikova², Olga V. Zhukova¹, Alina A. Bagdasaryan¹

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

²Bakunina Regional Clinical Perinatal Center, Tver, Russia

Abstract

About 187 million couples worldwide suffer from infertility, with the male factor being diagnosed in 20–70% of cases. The main cause of idiopathic infertility has been recognized as the adverse effects of reactive oxygen species. On the one hand, the cellular antioxidant defense is a highly efficient multilevel system; therefore, the pharmacological targets may vary. On the other hand, antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, peroxidase) have high activity and specificity, which limits the pharmacological capabilities of direct antioxidants. Indirect methods, such as the normalization of mitochondrial function, are more promising. Mitochondria play a key role in providing energy for sperm motility (one of the main factors of male fertility). Myo-inositol (MI) derivatives involved in cell signaling regulate intracellular Ca^{2+} ion levels affecting mitochondrial oxidative metabolism and adenosine triphosphate production. Thus, mitochondrial antioxidants are of particular interest for therapeutic strategies. Currently, various routes and regimens of MI use in the treatment of males with oligo-astheno-teratozoospermia (OAT) are being considered in clinical practice. MI-based oral nutraceutical complexes for the treatment of male factor infertility contain both direct and indirect antioxidants. *In vitro* studies revealed damage to mitochondrial cristae in the sperm intermediate tract in patients with OAT. Experimental studies have demonstrated that mitochondrial structure is restored when sperm are incubated in an MI-containing medium. Clinical studies confirmed that sperm incubation in such an environment leads to increased sperm motility and viability in patients with OAT. Intravaginal administration of MI showed increased total sperm motility and an increased proportion of progressively motile sperm. It is the progressive motility that is considered the best marker for identifying quality and healthy sperm. This type of sperm is usually used for *in vitro* fertilization techniques. In addition, intravaginal MI administration improved the quality of cervical mucus and reduced its viscosity and crystallization. The effect of intravaginal MI on cervical mucus can be considered as an additional independent factor in increasing fertility.

Keywords: mitochondrial antioxidants, myo-inositol, oligo-astheno-teratozoospermia, vaginal administration of myo-inositol

For citation: Shikh EV, Grebenshnikova LYu, Zhukova OV, Bagdasaryan AA. Myo-inositol in the treatment of male factor infertility. Gynecology. 2022;24(4):319–326. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201822

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: shikh_e_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654; SPIN code: 2397-8414

[✉]Evgenia V. Shikh – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: shikh_e_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654; SPIN code: 2397-8414

Окислительный стресс как причина мужского фактора бесплодия

Около 187 млн пар в мире страдают бесплодием, при этом по мужскому фактору оно диагностируется в 20–70% случаев в зависимости от региона проживания. Основной причиной идиопатического бесплодия признано отрицательное влияние активных форм кислорода (АФК). В случае, когда увеличение количества активного кислорода превышает антиоксидантные возможности сперматозоидов, формируется состояние окислительного стресса. К действию свободных радикалов чувствительны такие параметры спермы, как количество, подвижность и морфология сперматозоидов. Общая физиологическая антиоксидантная активность в сперматозоидах снижается вследствие маленького объема цитоплазмы, низкой концентрации антиоксидантов и большого количества полиненасыщенных жирных кислот, легко подвергающихся перекисному окислению. Физиологическая структура сперматозоида такова, что его клеточная мембрана на уровне хвоста и акросомы максимально уязвима для повреждения свободными радикалами [1].

В обществе среди молодых семей сформировался приоритет – сначала позаботиться о благосостоянии. По этой причине все большее число пар стремятся стать родителями в 35–40 лет. Однако это период, характеризующийся выраженным снижением фертильности. Увеличение возраста потенциальных родителей сопровождается повышением вероятности возникновения факторов риска в виде заболеваний, индуцирующих окислительный стресс и негативно влияющих на сперматогенез. При наличии хронического воспаления активированные лейкоциты продуцируют АФК в количествах, которые в тысячи раз превышают количество свободных радикалов, продуцируемых сперматозоидами. Сахарный диабет является причиной окислительного стресса в яичках за счет увеличения продукции АФК. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с сахарным диабетом выше, чем у их сверстников без диабета.

Окислительный стресс, вызванный повышением уровня гормонов щитовидной железы, сопровождается ухудшением качества спермы, особенно снижением подвижности сперматозоидов. Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, ряд лекарственных препаратов снижают репродуктивный потенциал. С возрастом в организме уменьшается количество ферментных и неферментных антиоксидантов, что усиливает окислительный стресс, в том числе в яичках, и ведет к снижению качества и количества сперматозоидов [2].

Оксидативный стресс прежде всего повреждает мембрану, которая содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, что ведет к снижению подвижности сперматозоидов. Антиоксидантная терапия в первую очередь влияет на подвижность и концентрацию сперматозоидов, а это повышает шансы наступления естественной беременности [3].

Антиоксидантную терапию целесообразно проводить у мужчин в парах, не только планирующих естественную беременность, но и готовящихся к применению вспомогательных репродуктивных технологий. АФК, присутствующие в эякуляте в естественных условиях, могут стать причиной окислительного стресса при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий: увеличение АФК зарегистрировано при криоконсервации и оттаивании эякулята, воздействии факторов внешней и культуральной среды. Концентрация кислорода в культуральной среде до 20 раз выше таковой в женском репродуктивном тракте [2, 4, 5].

Прямые и непрямые антиоксиданты в фармакотерапии мужского фактора бесплодия.

Мио-инозитол как митохондриальный антиоксидант

Антиоксиданты прямого действия обладают непосредственными антирадикальными свойствами, которые можно обнаружить в тестах *in vitro*. Под антиоксидантами непрямого действия понимают все соединения, уменьшающие развитие окислительного стресса *in vivo* [6]. Отличительной особенностью данного класса антиоксидантов является способность ингибировать процессы свободнорадикального окисления исключительно в биологических объектах (от клеточных органелл до целого организма).

Антиоксидантная защита клетки – высокоэффективная многоуровневая система (табл. 1), в связи с чем точки фармакологического воздействия могут быть разными. Наиболее значимыми являются эндогенные прямые антиоксиданты. Среди них максимальной активностью обладают α - и γ -токоферолы (витамин Е). Ретинолы и β -каротин являются вторыми по значимости жирорастворимыми эндогенными антиоксидантами. Наибольшее применение в медицинской практике получили антиоксидантные пероральные комплексы, так как синергизм компонентов, обусловленный различными механизмами и уровнями действия, обеспечивает наиболее высокий суммарный антиоксидантный эффект [6–8].

Необходимо отметить, что сперматозоиды почти не имеют собственной антиоксидантной системы в цитоплазме. Но в семенной плазме (жидкости, окружающей сперматозоиды) присутствуют компоненты антиоксидантной защиты. Дефицит этих веществ ассоциирован со структурными повреждениями сперматозоидов, такими как перекисное окисление липидов мембран, денатурация белка и фрагментация ДНК. Существующие данные указывают на то, что уровни АФК в семенной плазме у пациентов с идиопатическим бесплодием значительно выше, чем у фертильных мужчин. Эффективность пероральных антиоксидантных комплексов обусловлена повышением защиты от АФК в основном семенной плазмы.

С другой стороны, антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза) обладают высокой активностью и специфичностью, в связи с чем высказыва-

Гребенщикова Людмила Юрьевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ТО «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной». E-mail: ludmilazdrav@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-1882

Жукова Ольга Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-0994-2833

Багдасарян Алина Арсеновна – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: alina8bagdasaryan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3994-8766

Ludmila Yu. Grebenshikova – Cand. Sci. (Med.), Bakunina Regional Clinical Perinatal Center. E-mail: ludmilazdrav@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-1882

Olga V. Zhukova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-0994-2833

Alina A. Bagdasaryan – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alina8bagdasaryan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3994-8766

Таблица 1. Система антиоксидантной защиты клетки**Table 1. Cellular antioxidant defense system**

Группа АОС-защиты	Название группы	Соединения
Первая	Жирорастворимые эндогенные антиоксиданты	Витамины группы Е (токоферолы), убихинон, витамины группы А (ретинолы) и провитамины группы А (α -, β -, γ -каротины), витамины группы D (кальциферолы), витамин К (филлохиноны и менахинон), липоевая кислота, некоторые стероидные гормоны, мелатонин
Вторая	Антиоксидантные ферменты	Супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза; соединения, содержащие тиольные и селеногруппы, в частности цистеин, цистин; серосодержащие соединения – глутатион восстановленный; селенсодержащие аминокислоты (Se-цистеин, Se-метионин)
Третья	Глутатионовая редокс-система	Глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза
Четвертая	Система окисления и связывания Fe^{2+}	Церулоплазмин (ферроксидаса), белок трансферрин

ется предположение, что прямые антиоксиданты обладают ограниченными фармакологическими возможностями. Существенно более перспективными являются непрямые методы, такие как нормализация функции митохондрий [8]. В связи с этим актуален поиск митохондриальных эндогенных антиоксидантов.

Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении энергией двигательной активности сперматозоидов (одно из основных факторов, определяющих мужскую фертильность) [9]. Митохондрии производят энергию в виде аденозинтрифосфата (АТФ) – универсальной энергетической молекулы. Это происходит на особых структурах внутренней мембраны митохондрии – электрон-транспортной цепи, которая использует продукты окисления углеводов, жиров и белков в присутствии кислорода. Митохондрии с низким потенциалом производят меньше АТФ, и попасть в них сложнее. Электрон-транспортная цепь митохондрий формирует мембранный потенциал ($\Delta\psi$): в матриксе митохондрий накапливается отрицательный заряд. Это позволяет многим веществам из цитоплазмы клетки проникать внутрь митохондрии и увеличивает продукцию АТФ. Состояние митохондрий и величина их мембранного потенциала определяют качество спермы [10]. Исследования *in vitro* выявили повреждение митохондриальных крист в промежуточном тракте сперматозоидов пациентов с ОАТ. При этом структура митохондрий восстанавливается при инкубации в среде с мио-инозитолом (МИ) [10–12].

Уровень производства АТФ и величина мембранного потенциала митохондрий тонко регулируются. Если мембранный потенциал слишком высок, а синтез АТФ (который использует этот потенциал) тормозится, возникает опасность окислительного стресса, которую можно предотвратить с помощью прямых антиоксидантов, в связи с чем пероральные комплексы содержат комбинации прямых и непрямых антиоксидантов. Примером такого комплекса является Активерт-андро, в состав которого входит 30,00 мг витамина Е (токоферола); 200,00 мкг фолиевой кислоты; 200,00 мг L-карнитина; 700,00 мг инозита; 30,00 мг аргинина; 200,00 мг ацетилцистеина; 20,00 мг цинка; 55,00 мг селена. Целесообразным является применение комплекса при планировании беременности для улучшения качества сперматозоидов, в комплексной терапии мужского бесплодия, при подготовке к сбору эякулята для процедуры экстракорпорального оплодотворения.

В клиническом исследовании перорального комплекса, содержащего комбинацию МИ, L-карнитина, L-аргинина, витамина Е, селена и фолиевой кислоты, при применении 2 раза в день на протяжении 3 мес у мужчин с метаболическим синдромом установлено положительное влияние на свойства эякулята (концентрация сперматозоидов, морфология и подвижность) [13].

Роль МИ в репродукции человека активно обсуждается в научной литературе. МИ и его различные фосфорилированные производные присутствуют во многих тканях и биологических жидкостях, выполняют важные биологические функции и подвергаются строгой регуляции со стороны организма. Мужчины со сбалансированной диетой потребляют около 1 г в день инозитола, который активно всасывается в просвете кишечника. Экспериментальное подтверждение продукции клетками Сертоли МИ из глюкозы после стимуляции гонадотропинами и наличии более высоких концентраций в семенной плазме, чем в крови, подтверждают гипотезу о значимости МИ в репродуктивном процессе. МИ благодаря своим физическим и химическим свойствам регулирует осмотический баланс в семенной плазме и в эндолуминальной среде семенных канальцев [14].

В сперматозоидах производные МИ, участвующие в передаче сигналов клеткам, регулируют внутриклеточный уровень ионов Ca^{2+} , что влияет на окислительный метаболизм митохондрий и выработку АТФ [11]. Одна из наиболее важных физиологических функций МИ связана с подвижностью сперматозоидов. Оценка нормокинетических образцов спермы здоровых испытуемых в возрасте 20–40 лет до и после инкубации с раствором МИ (15 мкл концентрированного раствора МИ, 133 мг/мл, добавляли к 1 мл семенной жидкости, смесь инкубировали 30 мин при 37°C) показала статистически значимое увеличение количества прогрессивно-подвижных сперматозоидов ($30,9\pm 11,0$ vs $28,2\pm 10,8$; $p<0,001$) и статистически значимое снижение количества непрогрессивно-подвижных сперматозоидов ($21,0\pm 9,9$ vs $18,1\pm 10,2$; $p<0,001$). Компьютерный анализ спермы (CASA) выявил статистически значимое увеличение криволинейной скорости ($67,9\pm 20,4$ мкм/с vs $65,0\pm 19,0$ мкм/с; $p=0,049$). В целом наблюдалось увеличение криволинейной скорости в 42/59 образцах (около 70%), в основном у некурящих пациентов [15].

Влияние инозитолов на подвижность сперматозоидов может быть обусловлено несколькими эффектами, в том числе сенсibiliзирующими к инсулину свойствами, антиоксидантной и прокинетиической активностью, а также гормональными регуляторными эффектами [16, 17]. Среди этих эффектов митохондриальная антиоксидантная активность МИ очень значима, так как процессы энергообеспечения играют ключевую роль в двигательной активности сперматозоидов. В настоящее время в клинической практике рассматриваются различные пути введения и схемы применения МИ в фармакотерапии мужской фертильности.

Терапевтические стратегии применения МИ в лечении мужского фактора бесплодия

МИ широко применяют в медицинской практике для лечения мужчин с ОАТ – патологией, связанной с уменьшением

количества сперматозоидов (олигозооспермия), снижением подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и нарушением морфологии (тератозооспермия). При этом используются различные терапевтические стратегии: прием внутрьнутрицевтических комплексов, в которых МИ является основной составляющей; инкубация спермы с раствором инозитола; последовательное сочетание приема внутрь и инкубации; интравагинальное введение МИ.

Пероральное применение комплексанутрицевтиков с МИ vs инкубация с МИ

Опубликованы результаты клинического исследования эффективности перорального лечения комплексомнутрицевтиков в сравнении с инкубацией эякулированной спермы с раствором МИ.

Оценивали образцы спермы 51 мужчины: 21 здоровый пациент с нормозооспермией (группа Н) и 30 пациентов с ОАТ. В последней группе 15 пациентов получали пероральное лечение комплексомнутрицевтиков в течение 3 мес (1 г МИ – основное соединение; 30 мг L-карнитина, L-аргинина, витамина Е; 55 мкг селена и 200 мкг фолиевой кислоты) – группа В. Эякулированную сперму остальных 15 пациентов инкубировали с раствором МИ (концентрация 2 мг/мл, 30 мин при 37°C) – группа С. В контрольную группу (А) вошли пациенты с ОАТ, которые не проходили никакого лечения. В группах В и С выявлено статистически значимое увеличение подвижности сперматозоидов (прогрессивно-подвижных и непрогрессивно-подвижных) по отношению к группе А. Приемнутрицевтиков внутрь и обработка сперматозоидов *in vitro* способствовали повышению жизнеспособности сперматозоидов у пациентов этих групп по сравнению с контрольной. Однако этот показатель в группах А, В и С продолжал оставаться ниже показателя в нормозооспермической группе (Н).

Изучение молекулярных механизмов эффектов показало, как пероральное применениенутрицевтиков и обработка сперматозоидов *in vitro* приводят к интенсификации фосфорилирования ключевых белков, таких как Vcl-2; повышению оттока холестерина из мембраны сперматозоида, что способствует капацитации. Исключительную важность представляет собой способность МИ влиять на метаболизм глюкозы через пентозофосфатный путь. Сперма обладает способностью автономно модулировать доступность энергетического субстрата на основе своих энергетических потребностей, независимо от системной регуляции. Как прием внутрь, так и обработка спермы *in vitro*, значительно индуцировали активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в образцах спермы пациентов из групп В и С по сравнению с необработанными образцами пациентов с ОАТ в группе А. Результаты исследований показали, что ферментативная активность превысила активность фермента в нормоспермических образцах (группа Н).

Метаболическое перепрограммирование во время функционального созревания сперматозоидов также включает липидный обмен. Прием внутрь и обработка спермы *in vitro* привели к снижению содержания триглицеридов в образцах из групп В и С по сравнению с необработанными образцами спермы пациентов с ОАТ из группы А. Эти результаты коррелируют с данными по повышению активности липазы при применении инозитола. В целом это указывает на гипополипидемический эффект применяемых методов как *in vivo*, так и *in vitro*, в образцах пациентов с ОАТ [18–23].

Отток холестерина, транслокация фосфолипидов приводят к изменениям в мембране, что делает ее более воспри-

имчивой к трансмембранной передаче каскадных сигналов и повышает способность к оплодотворению [23].

Пероральное применение комплексанутрицевтиков с МИ плюс инкубация с МИ

Первое исследование, в котором мужчины с ОАТ проходили лечение пероральным комплексом (1 г МИ, 30 мг L-карнитина, L-аргинина и витамина Е, 55 мкг селена и 200 мкг фолиевой кислоты 2 раза в день), проведено с участием 22 пар. После лечения образцы спермы инкубировали с 2 мг/мл МИ в течение 2 часов. Все пациенты должны были пройти ИКСИ (ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) и в анамнезе имели неудачи при выполнении данной процедуры. Другие 13 пар, в которых мужчины с ОАТ не проходили никакого фармакологического лечения, рассматривались как группа контроля. В 1-й группе перенос свежих эмбрионов выполнен в 18 случаях; в контрольной – в 13 случаях. Индекс оплодотворения был значительно выше ($p < 0,001$) в группе лечения по сравнению с контрольной. Кроме того, несмотря на сопоставимое среднее количество перенесенных эмбрионов ($p = 0,55$), в группе пациентов, получавших лечение, было значительно больше эмбрионов хорошего качества на 3-й день после оплодотворения ($p = 0,001$), среди этих пар зарегистрировано 11 беременностей ($p = 0,001$) [24].

Интравагинальное применение

Значение МИ для фертильности пары не ограничивается мужским фактором. Экспериментальные и клинические исследования позволили выявить эффекты, которые МИ может оказывать на женскую репродуктивную функцию. МИ участвует в фолликуло- и оогенезе; регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует индуцированную фолликулостимулирующим гормоном выработку антимюллерова гормона; играет ключевую роль в развитии и транспортировке зрелых ооцитов; положительно влияет на качество эмбрионов. В клинической практике МИ широко применяют для восстановления регулярного менструального цикла у женщин с синдромом поликистозных яичников [25–29].

Ряд исследователей сообщают о важности МИ для здоровья новорожденных – способности усиливать протективную активность фолиевой кислоты в отношении развития дефектов нервной трубки [30].

Особый интерес представляют результаты анализа воздействия МИ на цервикальную слизь при интравагинальном применении, что можно рассматривать как самостоятельный фактор повышения фертильности [31].

Проведено исследование влияния интравагинальных свечей с МИ у фертильных женщин на подвижность сперматозоидов партнеров. Проанализированы также влияние интравагинального применения МИ на качество цервикальной слизи, частоту наступления беременности и безопасность данного пути введения препарата в отношении течения беременности и состояния плода. В исследование включили 86 пар с идиопатическим бесплодием в возрасте 25–39 лет, проходивших лечение в связи с невозможностью забеременеть после 12 мес супружеской жизни с незащищенным половым актом. Женщины имели регулярный менструальный цикл, нормальный гормональный статус и проходимость трубки. У мужчин отмечена общая подвижность сперматозоидов от 5 до 25-го перцентиля в соответствии с параметрами Всемирной организации здравоохранения по оценке мужской фертильности.

В основной группе (43 пары) применяли вагинальные суппозитории МИ, в контрольной (43 пары) – суппозито-

рии плацебо. Обе группы до наступления беременности проходили от одного до трех последовательных циклов применения вагинальных свечей. В каждом цикле использовали 3 суппозитория, вводимые во влагалище перед сном по 1 через день в перiovуляторный период. В частности, если день овуляции приходился на 14-й день менструального цикла, 1 суппозиторий применяли на 11-й, 1 – на 13-й и последний – на 15-й день менструального цикла. Чтобы точно определить фазы менструального цикла, диаметр фолликулов оценивали с помощью ультразвукового исследования. Когда доминирующий фолликул превышал 16 мм, женщины-партнеры начинали лечение вагинальными свечами с МИ.

Перед первым циклом лечения проводили базовый анализ спермограммы между 7 и 9-м днем менструального цикла согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [32]. Во время перiovуляторной фазы парам предлагали совершить половой акт на следующий день после последнего применения суппозитория в каждом цикле (с фолликулом больше 18 мм), желательно утром. Через 3–6 ч после полового акта проводили посткоитальный тест для определения количества и подвижности мужских половых клеток в слизи шейки матки. В случае наступления беременности пары находились под наблюдением на протяжении всего срока беременности и 15 дней после родов. Все данные о течении беременности, результаты ультразвукового исследования на 12, 21, 32-й неделях, показатели по шкале Апгар и другие неонатологические оценки документировали [33].

Результаты посткоитального теста показали повышение общей подвижности сперматозоидов в группе, получавшей лечение в виде свечей с МИ, по сравнению с исходным уровнем ($54,42 \pm 8,72$ vs $46,48 \pm 4,05$) и с группой плацебо ($54,42 \pm 8,72$ vs $46,21 \pm 5,33$). Лечение увеличило долю прогрессивно-подвижных сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем ($49,68 \pm 6,74$ vs $39,33 \pm 4,60$) и с группой плацебо ($49,68 \pm 6,74$ vs $38,46 \pm 4,73$), и это важный результат, когда целью полового акта является беременность. В этой связи важно подчеркнуть, что прогрессивная подвижность считается лучшим маркером для выявления качественных и здоровых сперматозоидов. Этот тип сперматозоидов, если таковые имеются, обычно используется для методов экстракорпорального оплодотворения. В дополнение к этому эффекту МИ позволил улучшить качество цервикальной слизи: уменьшить вязкость и кристаллизацию (образование комочков и симптом папоротника).

Влияние интравагинального применения МИ на фертильность оценено частотой наступления беременности в каждой группе. Благодаря лечению большее число пар (18,60%) смогли достичь беременности, если сравнивать с группой плацебо (6,97%). Контрольные ультразвуковые исследования не выявили каких-либо аномалий ни у плода, ни у матери, ни в развитии плаценты. Полученные данные подтверждают безопасность интравагинального применения МИ с целью повышения вероятности зачатия.

Интравагинальное применение МИ оказалось безопасным и для новорожденных, о чем свидетельствуют результаты оценки по шкале Апгар. Всем новорожденным провели неонатологическое обследование через 7–10 дней после родов. Никаких нежелательных явлений, связанных с интравагинальным применением МИ не зарегистрировано [33].

Качество гамет имеет основополагающее значение для увеличения шансов на зачатие. Интравагинальное применение МИ позволяет не только повысить подвижность спер-

матозоидов, но и создать благоприятные для зачатия биологические условия путем изменения вязкости цервикальной слизи, что подтверждается увеличением количества беременностей, зарегистрированных в группе, получавшей лечение интравагинальным МИ. На рынке Российской Федерации интравагинальный МИ представлен препаратом Актиферт crystalmatrix-fs гель-смазка, который рекомендован к применению в составе комплексной терапии олигозооспермии и астенозооспермии для повышения подвижности сперматозоидов и продления их жизнеспособности после полового акта, а также при повышенной кислотности влагалища, которая негативно влияет на жизнеспособность и подвижность сперматозоидов.

Заключение

Антиоксидантные комплексы широко используются в медицинской практике для лечения мужского фактора бесплодия. Они позволяют воздействовать на разные уровни антиоксидантной регуляции и использовать синергизм действия компонентов. Однако в связи с тем, что антиоксидантная система клетки обладает высокой активностью и специфичностью, высказывается предположение, что прямые антиоксиданты имеют ограниченные фармакологические возможности. Более перспективным направлением является применение соединений, нормализующих функцию митохондрий. В состав применяемых для повышения мужской фертильностинутрицевических комплексов входят как прямые, так и непрямые антиоксиданты.

Двигательная активность сперматозоидов напрямую зависит от процессов энергообеспечения. Исследования *in vitro* выявили повреждение митохондриальных крист в промежуточном тракте сперматозоидов у пациентов с ОАТ. В связи с этим особый интерес для терапевтических стратегий приобретают митохондриальные антиоксиданты. Производные МИ, участвующие в передаче сигналов клеткам, регулируют внутриклеточный уровень Ca^{2+} , что влияет на окислительный метаболизм митохондрий и выработку АТФ. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что структура митохондрий восстанавливается при инкубации спермы в среде с МИ. Клинические исследования подтвердили, что инкубация спермы в среде с МИ приводит к повышению подвижности и жизнеспособности спермы пациентов с ОАТ.

Интравагинальный путь введения МИ показал повышение общей подвижности сперматозоидов, увеличение доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов. Именно прогрессивная подвижность считается лучшим маркером для выявления качественных и здоровых сперматозоидов. Этот тип сперматозоидов обычно используют для методов экстракорпорального оплодотворения. В дополнение к этому эффекту интравагинальное применение МИ позволило улучшить качество цервикальной слизи: уменьшить вязкость и снизить кристаллизацию. Воздействие МИ на цервикальную слизь при интравагинальном применении можно рассматривать как дополнительный самостоятельный фактор повышения фертильности.

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

- Agarwal A, Majzoub A, Parekh N, Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *World J Mens Health*. 2020;38(3):308-22. DOI:10.5534/wjmh.190068
- Баженов И.В., Филиппова Е.С. Роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия. Эффективная фармакотерапия. *Урология и Нефрология*. 2018;29(3-4):50-8 [Bazhenov IV, Filippova YeS. Role of Oxidative Stress in the Male Infertility Pathogenesis. Effektivnaia farmakoterapiia. *Urologiia i Nefrologiia*. 2018;29(3-4):50-8 (in Russian)].
- Овчинников Р.И. Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход. *Медицинский совет*. 2022;(5):46-53 [Ovchinnikov RI. Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2022;(5):46-53 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53
- Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия как возможность улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье»*. 2017;22:32-43 [Yefremov YeA, Kasatonova YV, Melnik YaI. Opportunities of Antioxidant Therapy in Males for Improving Outcome of Assisted Reproductive Technologies. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology. Special Issue "Men's Health"*. 2017;22:32-43 (in Russian)].
- Gupta S, Malhotra N, Sharma D, et al. Oxidative Stress and its Role in Female Infertility and Assisted Reproduction: Clinical Implications. *Int J Fertil Steril*. 2009;2(4):147-64. DOI:10.22074/IJFS.2009.45727
- Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12-2):87-93 [Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):87-93 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201811812287
- Мартусевич А.К., Карузин К.А., Самойлов А.С. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2018;5(1):5-23 [Martusevich AK, Karuzin KA, Samoilov AS. Antioksidantnaia terapiia: sovremennoe sostoianie, vozmozhnosti i perspektivy. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2018;5(1):5-23 (in Russian)].
- Чекман И.С., Беленичев И.Ф., Горчакова Н.А., и др. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект. *Український медичний часопис*. 2014;1(99):22-8 [Chekman IS, Belenichev IF, Gorchakova NA. Antioxidants: clinical and pharmacological aspects. *Ukrains'kii medichnii chasopis*. 2014;1(99):22-8 (in Russian)].
- Scatena R, Bottoni P, Giardina B. Advances in Mitochondrial Medicine. NYC: Springer. 2012; 461 p.
- De Luca MN, Colone M, Gambioli R, et al. Oxidative Stress and Male Fertility: Role of Antioxidants and Inositols. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1283. DOI:10.3390/antiox10081283
- Condorelli RA, La Vignera S, Bellanca S, et al. Myo-inositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? *Urology*. 2012;79(6):1290-5. DOI:10.1016/j.urology.2012.03.005
- Colone M, Marelli G, Unfer V, et al. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – an in vitro study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(10):891-6.
- Montanino Oliva M, Minutolo E, Lippa A, et al. Effect of myo-inositol and antioxidants on sperm quality in men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1674950. DOI:10.1155/2016/1674950
- Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):30-5.
- Pallotti F, Cargnelutti F, Senofonte G, et al. In vitro effects of myo-inositol on normokinetic human semen samples with nonlinear motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(23):10557-63. DOI:10.26355/eurrev_201912_19697
- Facchinetti F, Appetecchia M, Aragona C, et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):255-74. DOI:10.1080/17425255.2020.1737675
- Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10575. DOI:10.3390/ijms221910575
- Aquila S, Guido C, Santoro A, et al. Rimonabant (SR141716) induces metabolism and acquisition of fertilizing ability in human sperm. *Br J Pharmacol*. 2010;159(4):831-41. DOI:10.1111/j.1476-5381.2009.00570.x
- Aquila S, Middea E, Catalano S, et al. Human sperm express a functional androgen receptor: effects on PI3K/AKT pathway. *Hum Reprod*. 2007;22(10):2594-605. DOI:10.1093/humrep/dem243
- Bernecic NC, Zhang M, Gadella BM, et al. BODIPY-cholesterol can be reliably used to monitor cholesterol efflux from capacitating mammalian spermatozoa. 2019;9(1):9804. DOI:10.1038/s41598-019-45831-7
- Rago V, De Rose D, Santoro M, et al. Human Sperm Express the Receptor for Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Which Affects Sperm Function and Metabolism. *Endocrinology*. 161(4):bqaa031. DOI:10.1210/endo/bqaa031
- De Amicis F, Perrotta I, Santoro M, et al. Human sperm anatomy: different expression and localization of phosphatidylinositol 3-kinase in normal and varicocele human spermatozoa. *Ultrastruct Pathol*. 2013;37(3):176-82. DOI:10.3109/01913123.2013.763881
- Santoro M, Aquila S, Russo G. Sperm performance in oligoasthenoteratozoospermic patients is induced by a nutraceuticals mix, containing mainly myo-inositol. *Syst Biol Reprod Med*. 2021;67(1):50-63. DOI:10.1080/19396368.2020.1826067
- Korosi T, Barta C, Rokob K, Torok T. Physiological Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI) outcomes after oral pretreatment and semen incubation with myo-inositol in oligoasthenoteratozoospermic men: results from a prospective, randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):66-72.
- Akbari Sene A, Tabatabaie A, Nikniaz H, et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(6):1701-7. DOI:10.1007/s00404-019-05111-1
- Regidor P-A, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;34(2):20170067. DOI:10.1515/hmbci-2017-0067
- Formoso C, Stracquandano M, Ciotta L. Myo-inositol vs. D-chiro inositol in PCOS treatment. *Minerva Ginecol*. 2015;67(4):321-5.
- Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, et al. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):4-9. DOI:10.1080/09513590.2017.1370644

29. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiroinositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2293-301. DOI:10.26355/eurrev_201903_17278
30. Greene ND, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2017;109(2):68-80. DOI:10.1002/bdra.23533
31. Montanino Oliva M, Poverini R, Lisi R, et al. Treating woman with myoinositol vaginal suppositories improves partner's sperm motility and fertility. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7621942. DOI:10.1155/2016/7621942
32. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization, 5th ed. 2010.
33. Montanino Oliva M, Buonomo G, Carra MC, et al. Myo-inositol impact on sperm motility in vagina and evaluation of its effects on foetal development. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(5):2704-9. DOI:10.26355/eurrev_202003_20540

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность альтернативной терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: «ирония судьбы» или закономерная эволюция?

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

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

Аннотация

По-прежнему одним из ключевых направлений современной гинекологии остается изучение и разработка новых терапевтических подходов в лечении генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). Актуальность и необходимость научных исследований в этой области неоспоримы ввиду достоверного выраженного негативного влияния ГУМС на качество жизни пациенток. Однако на данный момент остается большое количество контраверсий, возникающих по мере углубления мировых знаний в сфере коррекции расстройств, ассоциированных с ГУМС. Безусловно, «золотым стандартом» лечения проявлений вульвовагинальной атрофии остается локальная гормональная терапия, однако фармакологический рынок все больше пополняется средствами для альтернативной терапии ГУМС. Стало ли больше ответов? Да. Стало ли больше вопросов? Безусловно. Так почему же сам факт изучения ГУМС требует от нас столь педантичного подхода и концентрирует на себе внимание всего мирового медицинского сообщества? Давайте разбираться.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, альтернативная терапия, локальная гормональная терапия, эстриол

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Эффективность альтернативной терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: «ирония судьбы» или закономерная эволюция? Гинекология. 2022;24(4):327–333. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201766

BEST PRACTICE

Effectiveness of alternative GSM therapies: "twist of fate" or natural evolution?

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

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

Abstract

The study and development of new therapies for genitourinary syndrome of menopause (GSM) remain an area of focus in modern gynecology. The relevance and need for scientific research in this area are undeniable due to the significant negative impact of GSM on patients' quality of life. At this point, however, a great deal of controversy is arising as the knowledge of the treatment of GSM-associated disorders deepens. Local hormonal therapy remains the "gold standard" for vulvovaginal atrophy treatment, but alternative therapies for GSM are launching in the pharmaceutical market. Have we got more answers? Yes. Have we got more questions? Sure. So why does the very fact of studying GSM require us to be so pedantic and focus the attention of the entire global medical community? Let's get to the bottom of this.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, alternative therapy, local hormonal therapy, estradiol

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED. Effectiveness of alternative GSM therapies: "twist of fate" or natural evolution? Gynecology. 2022;24(4):327–333. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201766

Генитоуринарный менопаузальный синдром – приговор или новая страница жизни?

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) является широко распространенным патологическим состоянием, характеризующимся стремительной атрофией эпителиального компартмента мочеполювого тракта у женщин на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов в периоде пре- или постменопаузы [1]. Вместе с тем важно отметить, что синдром вульвовагинальной атрофии является вторым

из наиболее широко распространенных менопаузальных расстройств после нейровегетативных симптомов и в отличие от них без специфического лечения не имеет тенденции к регрессу. Так, частота встречаемости ГУМС среди женщин в постменопаузе по всему миру варьируется от 24 до 84% и зависит от изучаемой популяции. Цифры впечатляют, не так ли? Однако с чем же связан подобный разброс цифр между странами мира? Мы полагаем, что имеется несколько существенных факторов, оказывающих столь негативное влияние

Информация об авторах / Information about the authors

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

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

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

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

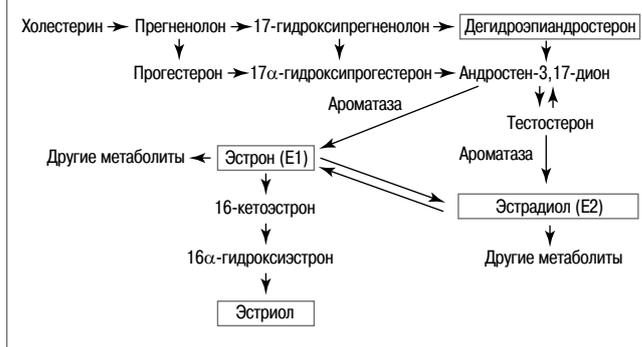
на данный показатель. К таковым относятся особенности менталитета народов отдельных стран мира, экономическая ситуация, а также так называемая гормонофобия, являющаяся *камнем преткновения* у многих женщин в пери- и постменопаузе [2]. Ничем не мотивированный и научно не обоснованный страх использования гормональных средств для лечения менопаузальных расстройств является огромной проблемой современности, история которой в нашей стране берет свое начало еще с советских времен, и именно этот страх ограничивает использование менопаузальной гормональной терапии, в том числе локальной, у женщин преклонного возраста. Подобные предрассудки в конечном итоге приводят к тому, что пациентка отказывается от лечения «в пользу» низкого качества жизни и потерянного здоровья. В подобных ситуациях необходим тщательный, а местами и скрупулезный подход к просветительской работе, ведь важно помнить, что гормональные препараты в руках умелого специалиста, имеющего глубокие познания в области эндокринной гинекологии, подобны *глине в руках скульптора*. Именно поэтому столь важно правильно донести все преимущества менопаузальной гормональной терапии для здоровья пациентки, что позволит ей избежать негативных последствий эстрогенного дефицита и иметь высокий уровень качества жизни. И в таком случае ГУМС и его проявления не будут являться триггером неподдельного страха, а станут всего лишь *новой страницей в книге жизни* нашей пациентки.

ГУМС – крик организма о дефиците эстрогенов

Следует отметить, что при отсутствии специфического лечения ГУМС на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов возникает целый клубок из негативных последствий для мочеполового тракта женщины. Так, в связи с отсутствием эндогенного агонистического влияния на ER α и ER β рецепторы существенно снижается пролиферативный потенциал эпителиоцитов слизистых оболочек, а также снижается уровень накопления гликогена в клетках слизистой влагалища, что нарушает жизненный цикл полезных лактобактерий и, как следствие, выработку ими молочной кислоты, что способствует сдвигу pH среды в сторону щелочной среды и неизбежно приводит к снижению колонизационной резистентности и развитию условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обуславливающих реализацию нарушения биоценоза влагалища. Подобные негативные изменения так или иначе приводят к существенной атрофии слизистых оболочек мочеполового тракта и развитию ряда симптомов, *«кричащих» о дефиците эстрогенов*: сухость, зуд влагалища, дизурия и диспареуния [3]. В таком случае возникает вопрос: а возможно ли при наличии подобных нарушений от них абстрагироваться, полноценно жить и получать удовольствие от такой жизни? Конечно, нет! ГУМС приводит к выраженному снижению качества жизни, поскольку способствует развитию прогрессирующего дискомфорта и снижению сексуальной функции. Дискомфорт во время полового акта способствует ограничению, а потом и полному отказу от половой жизни, от чего страдает не только женщина, но и ее партнер. На этой почве нередко возникают депрессивные состояния и разногласия в семье, способные в некоторых случаях привести к ее разладу. Именно поэтому так важно говорить о ГУМС как о проблеме не только медицинской, но и социальной, поскольку женщина не просто сталкивается с рядом ежедневных «испытаний», она перестает чувствовать себя полноценной. В связи с этим мы полагаем, что и в XXI в. как никогда актуально всем известное высказывание М.Я. Мудрова:

Рис. 1. Схема синтеза эстриола.

Fig. 1. Estriol synthesis route.



«нужно лечить больного, а не болезнь». Однако мы предлагаем новую интерпретацию этой фразы, проходящую красной нитью через врачей всех возможных специальностей: *«лишь медицина, направленная на повышение качества жизни, является настоящей медициной»*.

Локальная гормональная терапия: «золотой стандарт» в чистом виде

Наибольшая концентрация рецепторов ER α и ER β в женском организме отмечается в вульве, влагалище, мышцах тазового дна, уретре, а также в соединительнотканном компартменте малого таза [4]. Именно поэтому данные структуры являются наиболее чувствительными к прогрессирующему дефициту эстрогенов. Однако в контексте ГУМС нас преимущественно интересует явление вульвовагинальной атрофии. Общепринятым мировым стандартом лечения ГУМС является местная гормональная терапия препаратами на основе эстриола (E3), являющимся конечным продуктом метаболизма эстрогенов и не способным подвергаться обратному дегидроксилированию в отличие от эстрадиола (E2) и эстрона (E1); рис. 1.

После местного использования препаратов эстриола лишь 20% общей дозы попадает в системный кровоток. Однако важно отметить, что абсорбция зависит напрямую от степени созревания влагалищного эпителия. Так, при высокой толщине эпителиального пласта проникающая доза E3 существенно ниже, чем таковая при атрофичной слизистой оболочке. Также важно отметить, что эстриол имеет крайне низкое положительное пролиферативное воздействие на эндометрий, что связано с существенно более низким (в 10 раз) сродством эстрогеновых рецепторов к эстриолу в отличие от эстрадиола [4]. Данное свойство играет ключевую роль в снижении рисков развития постменопаузальных пролиферативных заболеваний эндометрия у женщин в постменопаузе. Важно отметить, что в отечественных клинических рекомендациях по менеджменту ГУМС локальная терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на симптомы ГУМС и может использоваться как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями, а также комбинации лиофилизированной культуры лактобактерий, 0,2 мг эстриола и 2,0 мг прогестерона, и в таком случае данная комбинация способна обеспечить профилактирующий эффект в отношении рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, возникающих в постменопаузе на фоне атрофических изменений влагалища [5, 6].

Таким образом, локальная гормональная терапия эстриолом имеет наиболее благоприятный профиль безопасности

у пациенток в постменопаузе, что позволяет ему получить 1-е место в этой «фармакокинетической эстафете» и использоваться в мировой практике как «золотой стандарт» лечения ГУМС.

Альтернативная терапия ГУМС

«Ключ от всех дверей»

Важно отметить, что локальная гормональная терапия эстрогенами кроме очевидных и неоспоримых преимуществ имеет также и ряд противопоказаний. Так, у пациенток с наличием в анамнезе эстрогензависимого рака репродуктивных органов и экстрагенитальной локализации использования как системной, так и локальной терапии эстрогенами противопоказано либо должно осуществляться с осторожностью и исключительно после консультации с онкологом. При этом необходимо тщательно собрать анамнез и выстроить правильный алгоритм обследования для каждой пациентки, что в дальнейшем позволит провести детальную стратификацию для распределения пациенток по группам риска.

Однако у гормонофобных пациенток, а также при наличии абсолютных противопоказаний в зависимости от степени выраженности вульвовагинальной атрофии возможно и полностью оправданно использование альтернативных методов терапии, к которым относятся лубриканты.

Лубриканты – это вагинальные гели длительного действия, которые позволяют быстро купировать проявления диспареунии. Немаловажным свойством является возможность их использования несколько раз в неделю, независимо от частоты и регулярности половых актов, поскольку данные средства длительное время остаются на поверхности слизистой оболочки влагалища. Лубриканты могут быть на водной, силиконовой или масляной основе, что повышает возможности их использования среди различных групп пациенток. Однако отмечается, что использование вагинальных гелей на масляной основе может способствовать нарушению целостности латексных презервативов и повышению риска заражения инфекциями, передаваемыми половым путем [7].

У пациенток с умеренной степенью выраженности симптомов урогенитальной атрофии и постоянным дискомфортом из-за сухости влагалища целесообразно использование увлажняющих вагинальных гелей. В отличие от лубрикантов они являются гидрофобными и обладают уникальными биоадгезивными свойствами. Их использование способствует удерживанию влаги, которая в дальнейшем высвобождается, имитируя физиологические бели во время полового акта, что способствует снижению дискомфорта во время коитуса, а также в повседневной жизни. Типичными представителями данной группы средств являются Replens MD и YES VM вагинальный увлажняющий гель [7]. Также важно упомянуть, что, по данным недавнего метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, сравнивающих эффективность увлажняющих гелей и лубрикантов с вагинальными эстрогенами, симптомы диспареунии значительно снижались как при использовании немедикаментозных средств, так и при использовании местной гормональной терапии, однако вагинальные эстрогены продемонстрировали более выраженный эффект [8].

Однако по данным недавнего проспективного рандомизированного исследования S. Garcia de Arriba и соавт. (2022 г.), где изучены 2 группы пациенток в постменопаузе с ГУМС, одна из которых использовала лубрикант, а другая – местную терапию эстриолом, оказалось, что эффективность

использования лубрикантов в контексте вульвовагинальной атрофии практически ничем не уступала препаратам на основе эстриола (80 и 90% соответственно), а переносимость обоих средств оценивалась как высокая и очень высокая – 94 и 95% соответственно [9].

Таким образом, резюмируя сказанное, можно утверждать, что лубриканты и увлажняющие вагинальные гели являются крайне удобными, эффективными и безопасными средствами для купирования проявлений ГУМС и в случае наличия абсолютных противопоказаний к локальной и системной гормональной терапии являются терапией 1-й линии у женщин с эстрогензависимым раком репродуктивных органов и экстрагенитальной локализации, а в случае умеренных и низких степеней дискомфорта могут и вовсе использоваться в сочетании с локальной гормональной терапией у всех пациенток в постменопаузе для коррекции диспареунии [10]. Именно высокий профиль безопасности, удобство использования и быстрое достижение эффекта делают лубриканты тем самым «ключом от двери в мир наслаждения и удовлетворения качеством сексуальной жизни» у упомянутых групп пациенток в постменопаузе.

Флорагель и Вагигеналь – дуэт, приносящий счастье

Выше мы упомянули о двух «иностранцах», активно используемых для лечения проявлений вульвовагинальной атрофии за рубежом. А что же касается отечественных представителей? В нашей стране ситуация с ассортиментом лубрикантов является весьма позитивной, что позволяет подобрать средство в рамках персонифицированной тактики по показаниям, составу и удобству использования. Однако возникает логичный вопрос: а есть ли универсальное или оптимальное средство для лечения всех проявлений ГУМС? Безусловно, **нет предела совершенству, но ведь к нему можно приблизиться**. И в этой связи мы рады сообщить, что на российский рынок в ближайшее время выйдут два новых лубриканта: **Флорагель** и **Вагигеналь**. Громкие заявления и бездоказательные факты – это не про нас. Мы посчитали необходимым детально разобрать состав каждого из этих лубрикантов с позиций доказательной медицины, о чем речь пойдет ниже.

Флорагель: реставрация руин

Начнем мы со средства, позиционирующегося как регенераторное и регуляторное (восстанавливающий крем) для слизистой оболочки влагалища у женщин с проявлениями ГУМС в качестве альтернативной терапии. Его состав весьма впечатляет: пребиотик BIOECOLIA®, молочная кислота, сок алоэ вера, пантенол, а также экстракт ромашки. Данный состав подобран неслучайно и позволяет комплексно воздействовать на «**руины**» **биоценоза и эпителиального компартмента влагалища**, способствуя скорейшей эпителизации и регенерации слизистой оболочки на фоне атрофии, а также восстановлению и коррекции показателей pH до его нормальных значений (3,8–4,5).

Безусловно, основную роль в реализации данных эффектов играет крайне удачное с позиций фармакологии сочетание пребиотика BIOECOLIA® с молочной кислотой. Так, по данным недавнего опроса 773 акушеров-гинекологов в Испании, 24% из них для коррекции расстройств, ассоциированных с ГУМС, назначают лубрикант на основе BIOECOLIA®, при этом у 85% пациенток наблюдалось выраженное улучшение процессов пролиферации клеток вульвовагинального эпителиального компартмента, а у 84% снижалась частота рецидивов дисбиоза влагалища [11]. Данные

позитивные изменения связаны с выраженным восстанавливающим воздействием BIOECOLIA® на биоценоз влагалища, а также с высокой биоселективностью, способствующей конкурентному подавлению условно-патогенной и патогенной микрофлоры (аэробы, анаэробы и грибки) даже в тяжелых проявлениях дисбиоза, что подтверждалось результатами лабораторных исследований после терапии [11]. Вместе с тем молочная кислота в составе препарата обеспечивает синергичное и положительное дополнительное влияние на быструю коррекцию pH влагалища, что также угнетает биоадгезивный потенциал условно-патогенных микроорганизмов. Указанные тезисы подтверждает исследование S. Palacios и соавт. (2017 г.), где изучено влияние вагинального геля на основе пребиотика, идентичного BIOECOLIA®, у 21 здоровой женщины в возрасте от 20 до 43 лет (средний возраст 32,6 года) на протяжении 12 дней, результаты которого оценивались по пятибалльной шкале в каждом из изучаемых параметров. В результате использования данного состава отмечалось выраженное положительное влияние на эпителизацию слизистой вульвовагинального тракта: средний балл эпителизации после использования геля составил 4,42, что значительно превышало исходный уровень до начала терапии, равный 3,09 ($p < 0,0001$), причем оценка «5» отмечалась у 11 (52,4%) пациенток. Для исследования влияния лубриканта на микробиом влагалища отобраны 11 пациенток с начальными признаками дисбиоза по данным бактериоскопического исследования. Показатель биоценоза после использования вагинального геля улучшился на 21,2% (средний балл до лечения – 3,3; после – 4,0), при этом у 6 (54,5%) пациенток верифицировалось повышение количества полезных лактобактерий. Индекс вагинального здоровья также оценен у 11 пациенток, у которых данный показатель значительно повысился после 12 дней использования лубриканта (средний балл – 22,3) по сравнению с исходным уровнем (средний балл – 19,0; $p = 0,007$) [12]. Таким образом, пребиотик BIOECOLIA® положительно рекомендовал себя как надежный и эффективный инструмент в альтернативной коррекции вульвовагинальной атрофии, а его совместное использование с молочной кислотой потенцирует положительное влияние на быстрое восстановление pH в целом и биоценоза влагалища в частности. А вместе с тем мы переходим к следующему не менее важному компоненту – D-пантенолу.

Итак, пантенол представляет собой гелеподобный субстрат, который глубоко проникает в ткани и преобразуется в пантотеновую кислоту (витамин B₅), являющуюся основой коэнзима А (Ко-А), который, в свою очередь, участвует в целом ряде каскадов биохимического синтеза: реакции ацетилирования, синтезе ацетилхолина, кортикостероидов, а также углеводном и жировом обмене. Вместе с тем Ко-А стимулирует регенераторный потенциал слизистых оболочек за счет активации клеточного метаболизма и пролиферации, что обуславливает его положительные регенерирующие и противовоспалительные эффекты [13]^{1,2}. Однако кроме упомянутых эффектов пантотеновая кислота оказывает положительное антимикробное влияние за счет ингибирования пантотенаткиназы 1, 2 и 3-го типов патогенной микрофлоры, тем самым снижая фосфорилирующую активность данных ферментов, что приводит к нарушению жизнедеятельности микроорганизмов. Так, доказано ингибирующее влияние пантенола на активность кишечной палочки, стафилококков, а также *Plasmodium falciparum* in vitro [14].

Однако наиболее интересными и контраривными участниками этого «звездного» состава являются растительные компоненты. И, безусловно, весьма ожидаемым является вопрос наличия доказательной базы использования данных компонентов. И спешим ответить на него словами из пьесы советского писателя Л.И. Славина: «Их есть у нас!»

Мы уверены, что большинству людей известны положительные влияния экстракта алоэ вера на уровне слова «помогает», однако какой **океан позитивных эффектов** кроется за этим словом, известно далеко не всем. В этой связи предлагаем разобратся подробнее в данном вопросе.

Алоэ вера – травянистое суккулентное растение из семейства *Asphodelaceae*, содержащее около 75 потенциально активных компонентов, среди которых многочисленные ферменты, витамины, сахара, минералы, аминокислоты и сапонины. Именно столь разнообразный состав реализует антимикробный, выраженный противовоспалительный (за счет ингибирования циклооксигеназы-2), антиоксидантный, увлажняющий, слабый эстрогенный, а также anti-ageing эффекты сока алоэ вера на организм. Исходя из этого экстракт алоэ долгое время позиционировался как средство для лечения поверхностных дефектов кожных покровов, однако все чаще поднимался вопрос об использовании данного субстрата в терапии и других нозологий, а именно в контексте ГУМС. Так, Т. Poordast и соавт. (2021 г.) сравнили эффективность терапии вульвовагинальной атрофии лубрикантами на основе экстракта алоэ с локальной гормональной терапией эстриолом. Тридцать женщин в постменопаузе разделены на 2 группы: 1-я использовала лубрикант на основе алоэ в течение 6 нед, а 2-я – локальную гормональную терапию на протяжении того же времени. И результаты поистине впечатляют: число поверхностных клеток эпителия значительно увеличилось в обеих группах (с 6,67 до 54,33 в группе, использующей лубриканты, и с 4,33 до 59,67 – во 2-й группе), индекс вагинального здоровья повысился с 13,83 до 20,13 в группе алоэ и с 13,97 до 19,93 в группе с локальной гормональной терапией. В свою очередь, симптомы ГУМС также регрессировали в обеих группах: с 3,63 до 1,10 и с 3,90 до 0,66 соответственно, что характеризует его как растительный компонент, способный занять достойную нишу в альтернативной терапии ГУМС [15]. Таким образом, экстракт алоэ вера исторически рекомендовал себя как один из лучших регенераторных агентов, однако вместе с тем он имеет отнюдь не малый потенциал для использования в гинекологической практике в рамках коррекции расстройств, ассоциированных с ГУМС, ввиду своих положительных противовоспалительных и пролиферативных эффектов.

И вот мы подошли к **кульминации этого праздника качества жизни**, а именно к **экстракту ромашки**. Ромашка – это травянистое растение из семейства *Asteraceae*, которое широко используется в медицине. Основными компонентами сока ромашки являются апигенин, апигенин-7-о-гликозид, кофейная кислота, хлорогеновая кислота, лютеолин, лютеолин-7-о-гликозид, хамазулен, различные флавоноиды и кумарин. Важно отметить, что несколько экспериментальных исследований доказало, что апигенин и флавоноиды экстракта ромашки обладают выраженными фитоэстрогенными свойствами за счет их положительного влияния на дифференцировку стволовых клеток костного мозга и повышения активности остеобластов и профилактики

¹Наумова Н.В., Еникеева Р.В., Прищенко А.В., и др. Косметическая маска-пленка. Патент на изобретение №RU2702907C1. 2019.

²Стукалин А.А., Трубников А.В. Косметическая композиция для увлажнения и заживления кожи. Патент на изобретение №RU2660350C1. 2018.

развития остеопороза [16]. Однако каково же влияние данного экстракта на симптомы вульвовагинальной атрофии? Лучшим ответом на данный вопрос являются результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Z. Bosak и соавт. (2020 г.), в котором участвовали 96 женщин в постменопаузе с ГУМС. Данная когорта случайным образом разделена на 3 группы по 32 пациентки: 1-я использовала 5% вагинальный гель на основе экстракта ромашки, 2-я – локальную гормональную терапию эстриолом, а 3-я – гель-плацебо. Тяжесть диспареунии в группах, использующих гель с экстрактом ромашки и локальную гормональную терапию, значительно ниже, чем таковая в группе плацебо ($p < 0,001$), при этом достоверной разницы в эффективности между двумя первыми группами не обнаружено ($p < 0,678$). Исходя из этого, можно сделать вывод о примерно одинаковой эффективности использования экстракта ромашки и локальной терапии эстриолом в рамках коррекции расстройств, ассоциированных с ГУМС (95% доверительный интервал: ромашка 0,68–1,04, эстроген 0,63–0,98 и плацебо 1,8–2,1; $p = 0,001$), однако необходимо дальнейшее проведение научных исследований в этой области на большой выборке для научного подтверждения столь оптимистичных и многообещающих тезисов [16].

Таким образом, мы рассмотрели все компоненты регенерирующего и регуляторного вагинального геля (восстанавливающего) Флоражель с точки зрения доказательной медицины. Вместе с тем важно отметить, что каждый представитель этой **звездной пятерки** обладает рядом индивидуальных и уникальных характеристик, несмотря на их частые перекликивания.

Вагигеналь: закрепление результатов

И вот мы переходим ко второму **герою этого увлекательного романа о качестве жизни** – лубриканту под завораживающим названием Вагигеналь. В его состав входят три компонента: молочная кислота, пантенол и экстракт тимьяна. Первым двум представителям уже уделено достаточное количество «экранного времени», чего нельзя сказать об экстракте растения под загадочным названием *Thymus vulgaris*. Доказательная база использования экстракта тимьяна в медицинской практике весьма ограничена, однако мы предлагаем вашему вниманию исследование S. Elgamouz (2020 г.), в котором изучены эффекты эфирного масла *Thymus vulgaris*. Так, использование данного компонента показало высокую антиоксидантную активность за счет высокого содержания аминного азота (350,71 мг АА/г), близкую по величине эффекта к кверцетину, являющемуся одним из главных компонентов экстракта ромашки, входящего в состав вышеописанного вагинального геля Флоражель. Вместе с тем кроме выраженного антиоксидантного эффекта экстракт тимьяна показал высокий потенциал в отношении противомикробной активности. Оказалось, что эфирное масло *Thymus vulgaris* подавляет активность следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Salmonella* и *Enterococcus faecalis* – при этом соотношение СМВ/СМІ оказалось менее 4 (СМВ – наименьшая концентрация антибиотика, способная нейтрализовать не менее 99,99% бактерий в образце; СМІ – наименьшая концентрация антибиотика, способная подавить любую видимую культуру после 18 ч инкубации) против всех микроорганизмов [17]. Исходя из этого можно утверждать, что использование тимьяна в качестве компонента увлажняющего геля Вагигеналь абсолютно оправданно и обусловлено его высокой антиоксидантной и антимикробной активностью, которая наряду с пантенолом и молочной кислотой

оказывает выраженный протективный эффект при развитии дисбиоза влагалища.

Заключение

Таким образом, ГУМС по сей день остается одной из самых актуальных проблем современной гинекологии ввиду достоверного выраженного отрицательного влияния на качество жизни пациенток. Именно поэтому и в данный момент стоит острый вопрос совершенствования существующих терапевтических подходов, разрешающих симптомы вульвовагинальной атрофии, которое заключается в комбинации локальной гормональной терапии с альтернативными методами лечения или же в монотерапии локальными негормональными средствами, купирующими расстройство, ассоциированные с ГУМС.

В этой связи нам удалось рассмотреть и «разобрать на кирпичики» две **«восходящие звезды»** альтернативной терапии ГУМС: восстанавливающий гель Флоражель и лубрикант Вагигеналь. Подводя итог, мы приводим основные эффекты, дефинирующие каждое из вышеупомянутых средств. Так, Флоражель способствует восстановлению рН и нормоценоза, а также повышает пролиферативную активность эпителиального компартмента влагалища, тем самым оказывая выраженное позитивное влияние на коррекцию расстройств, ассоциированных с ГУМС. Исходя из этого мы полагаем, что данное средство с высокой эффективностью может использоваться у женщин в постменопаузе с ГУМС при наличии абсолютных противопоказаний к локальной гормональной терапии или в сочетании с ней; в рамках персонифицированной терапии у женщин в лактационном периоде с симптомами вульвовагинальной атрофии; при вторичной диспареунии неорганического генеза, а также у женщин, отказывающихся от использования местной терапии эстриолом ввиду выраженной гормонофобии.

Вместе с тем Вагигеналь имеет «урезанный» состав и может использоваться преимущественно как лубрикант при сухости и дискомфорте в интимной зоне, что подразумевает весьма широкий спектр состояний, начиная от сухости влагалища на фоне длительного приема комбинированных оральных контрацептивов и заканчивая его использованием у женщин с симптомами ГУМС с отягощенным онкоанамнезом после химио- и лучевой терапии.

Таким образом, несмотря на то что по сей день «золотым стандартом» лечения ГУМС остается локальная гормональная терапия, мы полагаем, что Флоражель и Вагигеналь являются двумя наиболее оптимальными по составу, эффективности и удобству использования вагинальными гелями, способными не просто купировать проявления ГУМС или диспареунии у описанных групп пациенток, но и привнести красок в жизнь женщин и позволить им наслаждаться каждым ее моментом. Не это ли то самое **загадочное женское счастье**? Мы уверены, что это именно оно.

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

- Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual health in menopause. *Medicina*. 2019;55(9):559.
- Радзинский В., Хамошина М., Раевская О., и др. Очерки по эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии. М., 2020 [Radzinskiy V, Khamoshina M, Raevskaia O, et al. Ocherki po endokrinnoi ginekologii. Ot sindroma k diagnozu i vyboru terapii. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Mili N, Paschou SA, Armeni A, et al. Genitourinary syndrome of menopause: a systematic review on prevalence and treatment. *Menopause*. 2021;28(6):706-16.
- Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, et al. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140-7.
- Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М., 2021 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendatsii "Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny". Moscow, 2021 (in Russian)].
- Orazov MR, Radzinsky VE, Balan VE, et al. Combination Local Therapy of Genitourinary Menopausal Syndrome Symptoms. *World J Gynecol Womens Health*. 2020;3(5):3-9. DOI:10.33552/wjgwh.2020.03.000575
- Da Silva AS, Baines G, Araklitis G, et al. Modern management of genitourinary syndrome of menopause. *Fac Rev*. 2021;10:25.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, et al. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:45-56. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.08.008
- Garcia de Arriba S, Grüntkemeier L, Häuser M, et al. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. *PLoS One*. 2022;17(5):e0266633.
- Wolfman W, Krakowsky Y, Fortier M. Guideline No. 422d: Menopause and Sexuality. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43(11):1334-41.
- Losa F, Palacios S, Rodríguez SPG, et al. Vaginal Dysbiosis Management and the Efficacy of a Non-Hormonal Hyaluronic Acid-Based Vaginal Gel (Palomacare®) as an Adjuvant Treatment: The Palomascopia Survey. *Obstet Gynecol Cases Rev*. 2022;9:222.
- Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Women's Health*. 2017;17(1):1-6.
- Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А., Саттарова В.В. Вагинальные лубриканты как фактор коррекции трофической и секреторной функции слизистой влагалища в возрасте репродукции и менопаузального перехода. *Уральский медицинский журнал*. 2015;5:45-9 [Oboskalova TA, Vorontsova AV, Zvychainy MA, Sattarova VV. Vaginal lubricants as vagina mucous trophic and secret function correction factor in childbearing and menopausal age. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2015;5:45-9 (in Russian)].
- Sampedro A, Rodriguez-Granger J, Ceballos J, Aliaga L. Pantothenic acid: an overview focused on medical aspects. *European Scientific Journal*. 2015;11(21).
- Poordast T, Ghaedian L, Ghaedian L, et al. Aloe Vera; A new treatment for atrophic vaginitis, A randomized double-blinded controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 2021;270:113760.
- Bosak Z, Irvani M, Moghimipour E, et al. Evaluation of the influence of chamomile vaginal gel on dyspareunia and sexual satisfaction in postmenopausal women: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Avicenna J Phytomed*. 2020;10(5):481.
- Elgamouz S. The Study of Antioxidant and Antimicrobial activities of Moroccan Thymus vulgaris' Essential oil and its Physicochemical Characteristics in comparison with previous Studies. *RHAZES: Green and Applied Chemistry*. 2020;10:103-12.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU

Исход беременности при редкой врожденной патологии – удвоении матки. Клинический случай

О.В. Чечулина^{✉1}, Л.Р. Давлятшина²

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

²ГАОУЗ «Городская клиническая больница №16», Казань, Россия

Аннотация

Большинство пороков развития женских половых органов в зависимости от их особенностей оказывает серьезное влияние на репродуктивную функцию и состояние беременных. В связи с этим всем женщинам с пороками развития матки и влагалища необходимы консультирование при подготовке к беременности, динамическом наблюдении за течением беременности с ранних сроков с учетом возможных осложнений, а также адекватная тактика ведения беременности и профилактическая коррекция возможных осложнений, мониторинг состояния плода с учетом срока беременности и планирование сроков и метода родоразрешения.

Ключевые слова: пороки развития матки и влагалища, течение и осложнение беременности, родоразрешение

Для цитирования: Чечулина О.В., Давлятшина Л.Р. Исход беременности при редкой врожденной патологии – удвоении матки. Клинический случай. Гинекология. 2022;24(4):334–337. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201758

CASE REPORT

Pregnancy outcome in uterus didelphys: case report

Olga V. Chechulina^{✉1}, Liliia R. Davliatshina²

¹Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²City Clinical Hospital №16, Kazan, Russia

Abstract

Most malformations of the female reproductive organs, depending on their features, have a serious impact on reproductive function and the condition of pregnant women. Therefore, all women with uterine and vaginal malformations require counseling in preparation for pregnancy, follow-up during the pregnancy from the early stages, taking into account possible complications, adequate pregnancy management and prevention of complications, as well as fetal monitoring according to gestational age and planning the term and method of delivery.

Keywords: uterine and vaginal malformations, course and complications of pregnancy, delivery

For citation: Chechulina OV, Davliatshina LR. Pregnancy outcome in uterus didelphys: case report. Gynecology. 2022;24(4):334–337. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201758

Введение

Врожденные пороки развития женских половых органов (мюллеровы аномалии) представляют собой неоднородную группу пороков развития тела и шейки матки, влагалища и фаллопиевых труб, возникших в результате неправильного формирования, неполного слияния или остановки развития мезонефральных (мюллеровых) протоков. Вероятной причиной развития аномалии матки является воздействие неблагоприятных факторов в различные периоды беременности [1–3]. Тип и выраженность врожденного дефекта зависят от времени воздействия. К числу неблагоприятных факторов, провоцирующих аномалии развития матки у плода женского пола, относят следующие:

- перенесенные матерью во время беременности, особенно в I триместре, инфекционные заболевания (корь, краснуха, грипп, инфекции, передающиеся половым путем);

- нарушения обмена веществ и эндокринная патология (нарушения работы щитовидной железы, недостаточность витаминов и микроэлементов);
- интоксикации (употребление женщиной до беременности и во время нее алкоголя, наркотических веществ, прием медикаментов, оказывающих эмбриотоксическое и тератогенное воздействие на плод);
- наследственный фактор (хромосомные и генные мутации);
- негативное влияние окружающей среды;
- тяжелые психологические стрессы [4–6].

Серьезное влияние на репродуктивную функцию и состояние беременных оказывает большинство пороков развития женских половых органов в зависимости от их особенностей, а также сопутствующая гинекологическая патология [7–9]. Наличие порока развития матки может быть бессимптомным, но при этом у пациенток снижен

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чечулина Ольга Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: chechulina01@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9378-9888

Давлятшина Лилия Рустамовна – зам. гл. врача по акушерству и гинекологии ГАОУЗ «ГКБ №16». ORCID: 0000-0001-9006-0362

[✉]Olga V. Chechulina – Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: chechulina01@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9378-9888

Liliia R. Davliatshina – Deputy Chief doctor, City Clinical Hospital №16. ORCID: 0000-0001-9006-0362

репродуктивный потенциал и возможны неблагоприятные репродуктивные исходы. Так, у женщин с аномалиями развития матки отмечается высокая частота встречаемости самопроизвольных аборт, преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гибели плода [10, 11]. Ю.В. Григорьева и соавт. сообщают, что механизм прерывания беременности при пороках развития матки связан с нарушениями процесса имплантации плодного яйца, недостаточным развитием эндометрия вследствие недостаточной васкуляризации органа, функциональными особенностями миометрия. Прерывание беременности при пороках развития матки может происходить на любом сроке: до периода имплантации, после имплантации, и только 2–3% потерь беременности происходит после 8–10-й недели [1, 12, 13]. В связи с этим изучение особенностей течения беременности с учетом формы врожденных аномалий развития гениталий, метода коррекции имеет значение в определении тактики ее ведения, начиная с ранних сроков [14].

К наиболее информативным инструментальным методам диагностики пороков развития матки относят ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию и гистеросальпингографию. Сочетание гистеро- и лапароскопии считается «золотым стандартом» в установлении вида порока развития матки в связи с безопасностью методики, высокой точностью и возможностью, в случае необходимости, одномоментного выполнения хирургической коррекции [15–20].

С целью оптимизации диагностики и подходов к выбору тактики ведения и лечения пациенток с пороками развития матки представлено много классификаций. Общеизвестными являются классификация Американского общества по репродукции (American Fertility Society, 1988 г.) [21] и усовершенствованная классификация Рабочей группы экспертов European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)/European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE; Салоники, 2015 г.), основанные на описании аномалий развития женского репродуктивного тракта в зависимости от степени отклонений от нормы, характерных клинических проявлений, необходимого лечения и прогнозов по репродуктивным исходам [22, 23]. В нашей стране широко применяется классификация Л.В. Адамьян, предложенная в 1998 г. и усовершенствованная в 2014 г., которая разработана с учетом анатомических особенностей и эмбрионального происхождения пороков развития женских половых органов [24], отличается клинико-анатомическим подходом, облегчающим диагностику и выбор тактики ведения больных.

Выделяют следующие пороки развития матки и влагалища:

- I – аплазия влагалища;
- II – однорогая матка;
- III – удвоение матки и влагалища;
- IV – двурогая матка;
- V – внутриматочная перегородка;
- VI – пороки развития маточных труб и яичников;
- VII – редкие формы пороков половых органов.

Удвоение матки относится к очень редким врожденным нарушениям. Речь идет о пороке развития детородного органа, который в ходе своего развития становится парным в результате эмбриогенетического неслияния мюллеровых протоков. Частота распространения колеблется от 1:1000 до 1:30 000. Двойная матка имеет 2 отдельные шейки и иногда даже двойную вагину. Каждая из сформировавшихся маток соединена с одной фаллопиевой трубой и соответствующим

яичником [25]. Органы обычно более или менее тесно соприкасаются между собой либо частично срастаются. Степень зрелости органов при этой аномалии развития матки может существенно различаться: от двух одинаково зрелых маток и влагалищ с обеих сторон до крайне неравномерного развития (полноценной пары органов с одной стороны и рудиментарной – с другой). При достаточном развитии обеих пар органов менструации и беременности могут наступать как в одной, так и в другой матке [12].

Зачастую пациентка даже не подозревает о том, что имеет такую особенность, как двойная матка. Женщина живет обычной жизнью, выходит замуж, беременеет, рождает ребенка. У некоторых пациенток имеют место обильные и болезненные месячные, и такое нарушение может послужить поводом для обращения к врачу, где и обнаруживается аномалия развития [26, 27]. Проблемы в интимной жизни могут возникнуть, если речь идет не только о двойной матке, но и о двойном влагалище.

По данным специалистов, при проведении динамического наблюдения за женщинами с аномалией во время беременности чаще отмечаются повышенное давление, отеки беременных, а развитие преэклампсии происходит в 2 раза чаще, чем у беременных с нормальной маткой. Неблагоприятные исходы – невынашивание беременности и преждевременные роды, неправильное положение плода, развитие плацентарной недостаточности и задержка внутриутробного развития плода или рождение ребенка с низкой массой тела – приводят к расширению показаний для оперативного родоразрешения [12, 28].

Учитывая редкую встречаемость рассматриваемой патологии, нами описано клиническое наблюдение женщины с удвоением матки и шейки матки.

Клинический случай

Пациентка А., 21 год, поступила в родильное отделение по направлению женской консультации с диагнозом: «Беременность III, 35 нед. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (2 выкидыша на сроке 5–6 нед). Артериальная гипертензия. Отеки беременных. Угроза преждевременных родов. Удвоение матки, шейки матки».

Из анамнеза известно, что пациентка родилась от 2-й беременности, у матери в возрасте 32 лет; 1-я беременность у матери закончилась родами в срок. Росла в неполной семье. В физическом развитии от сверстников не отставала. В детстве – частые обострения острых респираторных инфекций, хронический тонзиллит. Менархе с 15 лет, установились через 1 год с задержками до 2 нед и продолжительностью 7–10 дней, отмечала постоянную боль внизу живота, за медицинской помощью не обращалась. Половая жизнь с 17 лет, всегда присутствовал болевой синдром. В 2019 г. наступила 1-я беременность, которая прервалась на сроке 5–6 нед. В стационаре выполнено УЗИ органов малого таза и обнаружены удвоение матки, шейки матки и перегородка во влагалище. Произведено опорожнение полости матки и иссечение перегородки влагалища. В 2020 г. наступившая 2-я беременность так же прервалась на сроке 6–7 нед. Предыдущие 2 беременности были диагностированы в правой матке.

Учитывая отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, проведено полное клинико-лабораторное обследование согласно стандартам оказания помощи. Все показатели соответствовали норме. Проведена прегравидарная подготовка, и в 2021 г. наступила 3-я беременность в левой матке. В I и II триместрах находилась на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности.

С 34-й недели появились отеки на нижних конечностях и артериальная гипертензия, по поводу чего пациентка госпитализирована в отделение патологии беременности родильного дома. В 37–38 нед в связи с прогрессированием симптомов умеренной преэклампсии (нарастание протеинурии), наличием фетоплацентарного комплекса с патологическим маточно-плацентарным кровотоком решено завершить беременность путем операции кесарева сечения в плановом порядке. Родился плод массой 2380 г, оценка по шкале Апгар – 7–8 баллов.

Во время операции при ревизии органов брюшной полости и малого таза визуализировались 2 матки, между ними расположен тяж до 2 см. Каждая матка имеет крестцово-маточную связку. Маточные трубы с обеих сторон и яичники визуально не изменены. Послеоперационный период протекал без особенностей, по данным УЗИ правая матка имеет размер 54×45×44 мм, полость не расширена; левая матка – 104×62×83 мм, полость – до 5 мм.

Пациентка выписана с ребенком домой на 5-е сутки после операции.

Заключение

Актуальность изучения особенностей репродуктивной функции и ее реализации у пациенток с пороками развития матки представляет интерес в плане усовершенствования диагностики этой патологии с целью снижения частоты неблагоприятных репродуктивных исходов путем их предупреждения и проведения своевременной коррекции.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Report Update*. 2008;14(5):415-29. DOI:10.1093/humupd/dmn018
- Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations:

a systematic review. *Hum Report Update*. 2011;17(6):761-71. DOI:10.1093/humupd/dmr028

- Jaslow CR. Uterine factors. *Obstetric Gynecology Clint North Am*. 2014;41(1):57-86. DOI:10.1016/j.ogc.2013.10.002
- Murry JB, Santos XM, Wang X, et al. A genome-wide screen for copy number alterations in an adolescent pilot cohort with mullerian anomalies. *Fertil Steril*. 2015;103(2):487-93. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.10.044
- Бобкова М.В., Баранова Е.Е., Кузнецова М.В., и др. Семейный случай синдрома Мейера–Рокитанского–Кюстер–Хаузера и обзор литературы. *Проблемы репродукции*. 2015;21(4):17-22 [Bobkova MV, Baranova EE, Kuznetsova MV, et al. Family case of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausner syndrome and literature review. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(4):17-22 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201521417-22
- Vera-Carbonell A, Lopez-Gonzalez V, Bafalliu JA, et al. Clinical comparison of 10q26 overlapping deletions: delineating the critical region for urogenital anomalies. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A(4):786-90. DOI:10.1002/ajmg.a.36949
- Киселев С.И., Макиян З.Н., Осипонова А.А. Факторы нарушения фертильности и их коррекции у женщин с аномалиями матки. В кн.: Репродуктивные проблемы. Первый международный конгресс по репродуктивной медицине. М.: МедиаСфера, 2006 [Kiselev SI, Makiiyan ZN, Osiponova AA. Faktory narusheniia fertilit'nosti i ikh korrektsii u zhenshchin s anomaliiami matki. V kn.: Reproaktivnyye problemy. Pervyi mezhdunarodnyi kongress po reproduktivnoi meditsine. Moscow: MediaSfera, 2006 (in Russian)].
- Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 [Kulakov VI, Prilepskaia VN, Radzinskii VE. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoi pomoshchi v akusherstve i ginekologii. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russian)].
- Репродуктивное здоровье, беременность и роды у подростков. Под ред. Т.С. Быстрицкой, О.Г. Путинцевой. Благовещенск, 2005 [Reproduktivnoe zdorov'e, beremennost' i rody u podrostkov. Pod red. TS Bystritskoi, OG Putintsevoi. Blagoveshchensk, 2005 (in Russian)].
- Седельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Медицина, 2002 [Sedel'nikova VM. Privychnaia poteria beremennosti. Moscow: Meditsina, 2002 (in Russian)].
- Бобкова М.В., Пучко Т.К., Адамян Л.В. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища. *Проблемы репродукции*. 2018;24(2):42-53 [Bobkova MV, Puchko TK, Adamyan LV. Reproduction in women with congenital uterus and vagina anomalies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(2):42-53 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201824242-53
- Григорьева Ю.В., Быстрицкая Т.С., Лысяк Д.С., Малкова О.В. Беременность у женщин с врожденными аномалиями развития матки и влагалища. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2009;6:183-6 [Grigorieva YV, Bystritskaya TS, Lysyak DS, Malkova OV. Pregnancy in women with congenital developmental anomalies of the uterus and vagina. *RUDN Journal of Medicine*. 2009;6:183-6 (in Russian)].
- Tofoski G, Georgievska J. Reproductive outcome after hysterectomy metroplasty in patients with infertility and recurrent pregnancy loss. *Maced J Med Sci*. 2014;2(1):103-8. DOI:10.3889/oamjms.2014.018
- Адамян Л.В., Гашенко В.О., Данилов А.Ю., Коган Е.А. Результаты восстановления репродуктивной функции у больных с внутриматочной перегородкой после хирургического лечения и новые пути решения проблемы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011;1:35-40 [Adamian LV, Gashenko VO, Danilov AYu, Kogan EA. Rezul'taty vosstanovleniia reproduktivnoi funktsii u bol'nykh s vnutrimatocnoi peregorodkoi posle khirurgicheskogo lecheniia i novye puti resheniia problemy (obzor literatury). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;1:35-40 (in Russian)].
- Adamyan LV, Kulakov VI, Murvatov KD, Zurabiani Z. Application of Endoscopy in Surgery for Malformations of Genitalia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1994;1(4, Part 2):S1. DOI:10.1016/s1074-3804(05)80868-0

16. Hourvitz A, Ledee N, Gervaise A, et al. Should diagnostic hysteroscopy be a routine procedure during diagnostic laparoscopy in women with normal hysterosalpingography? *Report Biomed Online*. 2002;4(3):256-60. DOI:10.1016/s1472-6483(10)61815-9
17. Shokier TA, Shalan HM, El-Shafer MM. Combined diagnostic approach of laparoscopy and hysteroscopy in the evaluation of female infertility: results of 612 patients. *J Obstetric Gynaecol Res*. 2004;30(1):9-14. DOI:10.1111/j.1341-8076.2004.00147.x
18. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril*. 2008;89(1):1-16. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.09.069
19. Gordts S. New developments in reproductive surgery. *Best Pract Res Clin Obstetric Gynaecol*. 2013;27(3):431-40. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2012.11.004
20. Адамян Л.В., Панов В.О., Макиян З.Н., и др. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике аномалий развития матки и влагалища. *Проблемы репродукции*. 2009;5:14-27 [Adamian LV, Panov VO, Makiiian ZN, et al. Magnitno-rezonansnaia tomografiia v differentsial'noi diagnostike anomalii razvitiia matki i vlagalishcha. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2009;5:14-27 (in Russian)].
21. Ludwin A, Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Mullerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod*. 2015;30(3):569-80. DOI:10.1093/humrep/deu344
22. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecology Surg*. 2016;13:1-16. DOI:10.1007/s10397-015-0909-1
23. Heinonen PK. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;206:141-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.09.009
24. Муслимова С.Ю., Сахаутдинова И.В., Зулкарнеева Э.М., Кулешова Т.П. Пороки развития женских половых органов: уч. пос. Уфа, 2015 [Muslimova SIu, Sakhautdinova IV, Zulkarneeva EM, Kuleshova TP. Poroki razvitiia zhenskikh polovykh organov: uch. pos. Ufa, 2015 (in Russian)].
25. Лысяк Д.С. Врожденные аномалии развития матки и влагалища: уч. пос. Благовещенск, 2017 [Lysiak DS. Vrozhdennye anomalii razvitiia matki i vlagalishcha: uch. pos. Blagoveshchensk, 2017 (in Russian)].
26. Доровских В.А., Быстрицкая Т.С., Коколина В.Ф., и др. Тазовые боли у девочек и девушек-подростков. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2006;5:34-5 [Dorovskikh VA, Bystritskaia TS, Kokolina VF, et al. Tazovye boli u devochek i devushek-podrostkov. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2006;5:34-5 (in Russian)].
27. Баран Н.М., Богданова Е.А. Трудности диагностики пороков развития внутренних половых органов у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2010;1:35-42 [Baran NM, Bogdanova EA. Difficulties in diagnosing malformations of internal sexual organs development in girls. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2010;1:35-42 (in Russian)].
28. Быстрицкая Т.С., Луценко М.Т., Лысяк Д.С., Колосов В.П. Плацентарная недостаточность. Благовещенск, 2010 [Bystritskaia TS, Lutsenko MT, Lysiak DS, Kolosov VP. Platsentarnaia nedostatocnost'. Blagoveshchensk, 2010 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU