

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

CONSILIUM
MEDICUM

№6 | 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, президент Российского общества 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,
President of 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 Sirotn

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром и новые возможности терапии
М.И. Ярмолинская, А.К. Беганова, А.С. Ревенко 444

Предикторы позднего самопроизвольного выкидыша: современные аспекты известной проблемы
Т.В. Раченкова, Ю.А. Дударева 451

Эстетрол: новый эстрогенный компонент в составе комбинированных оральных контрацептивов
А.У. Хамадянова, А.Х. Тухтабоев, В.А. Шафиева, Е.А. Колодяжная, Ю.Р. Мансурова, А.А. Муратова, А.А. Андреева, Ю.А. Музафарова 459

Эффективность лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме
М.Р. Оразов, Е.С. Силантьева, В.Е. Радзинский, Л.М. Михалева, Е.А. Хрипач, Е.Д. Долгов 465

Нарушения сна у беременных: особенности диагностики и терапии
Д.И. Бурчаков 471

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Рецептивность эндометрия у женщин репродуктивного возраста при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии
Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили 478

Влияние комбинированных оральных контрацептивов с эстрогеном, идентичным натуральному, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода
В.И. Комедина, С.В. Юренина, С.Ю. Кузнецов 487

Диагностика предраковых и раковых заболеваний шейки матки у ВПЧ-положительных женщин: оценка эффективности Digene-теста
Г.З. Лялина, А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, О.Р. Мухаммадеева, Е.М. Гареев 494

Воспроизводимость цитологических диагнозов при оценке жидкостных мазков шейки матки, а также иммуноцитохимической коэкспрессии p16/Ki-67 ручным и автоматическим методом
А.В. Трегуובה, Н.С. Теврюкова, Л.С. Ежова, М.В. Шамаракова, А.С. Бадлаева, Д.А. Добровольская, Г.Р. Байрамова, Н.М. Назарова, А.Ю. Шилияев, А.В. Асатурова 499

Первые итоги применения и потенциал развития стационарзамещающих технологий в гинекологии
Н.М. Подзолкова, В.В. Бедин, В.А. Варданян, Р.Э. Кузнецов, В.Ю. Венгеров, В.Н. Якомаскин, О.Л. Глазкова, С.С. Исмаилова, А.Н. Калининская, Л.Г. Созаева 506

Терапия латентного железодефицитного состояния у беременных
И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, Л.А. Холина, О.В. Томина 512

Ожирение и беременность: возможные пути преодоления осложнений и улучшения репродуктивных исходов
И.А. Лапина, Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов, Ю.А. Сорокин, Т.Г. Чирвон, А.А. Малахова 518

Белки противоопухолевого иммунного цикла и ВПЧ-статус у больных с предраком (HSIL) и раком шейки матки
Е.В. Каюкова, Т.Е. Белокриницкая, С.В. Романюк 525

Применение методов интерпретации нейронных сетей для анализа гистологических изображений патологических процессов молочной железы
А.В. Фомина, А.М. Борбат, Е.А. Карпулевич, А.Ю. Наумов 529

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

ВПЧ-ассоциированный цервицит
М.В. Андреева, К.И. Захарова 539

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Принципы «Fast-track хирургии» в лечении миомы матки гигантских размеров. Клинический случай
И.А. Лапина, А.Г. Тянь, Ю.Э. Доброхотова, В.М. Гомзикова, Ю.А. Сорокин, В.В. Таранов, А.А. Малахова, Т.Г. Чирвон, В.А. Гудебская, С.В. Фирстова, А.А. Затева 543

CONTENTS

REVIEWS

Endometriosis-associated pain and new therapeutic options
Maria I. Yarmolinskaya, Aleksandra K. Beganova, Anastasia S. Revenko 444

Predictors of late spontaneous miscarriage: new aspects of an old problem
Tatyana V. Rachenkova, Yuliia A. Dudareva 451

Estetrol: a new estrogenic component in combined oral contraceptives
Aida U. Khamadyanova, Afzal H. Tuhtaboev, Venera A. Shafieva, Elena A. Kolodyazhnaya, Julia R. Mansurova, Aliya A. Muratova, Arina A. Andreeva, Julia A. Muzafarova 459

Efficacy of laser remodeling in the genitourinary syndrome of menopause
Mekan R. Orazov, Elena S. Silantyeva, Viktor E. Radzinsky, Liudmila M. Mikhaleva, Elizaveta A. Khrpach, Evgeny D. Dolgov 465

Sleep disturbances in pregnancy: features of diagnosis and therapy
Denis I. Burchakov 471

ORIGINAL ARTICLES

Endometrial receptivity in women of reproductive age with "thin" and "absolutely thin" endometrium
Natalia V. Aganezova, Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili 478

Effect of combined oral contraceptives with estrogen identical to natural estrogen on the metabolic profile and body composition in females during the menopausal transition
Veronika I. Kom Medina, Svetlana V. Yureneva, Sergey Yu. Kuznetsov 487

Diagnosis of premalignant and malignant cervix diseases in HPV-positive females: Digene test performance evaluation
Gul'nara Z. Ljalina, Al'fiya G. Yashchuk, Raisa M. Zainullina, Olga R. Mukhamadeeva, Evgeny M. Gareyev 494

Reproducibility of cytological diagnoses in evaluating liquid cervical smears and immunocytochemical co-expression of p16/Ki-67 using manual and automatic methods
Anna V. Tregubova, Nadezda S. Tevrukova, Larisa S. Ezhova, Marina V. Shamarakova, Alina S. Badlaeva, Darya A. Dobrovolskaya, Guldana R. Bayramova, Niso M. Nazarova, Alexey Yu. Shilyaev, Aleksandra V. Asaturova 499

Initial results of use and prospects of hospital-substituting technologies in gynecology
Natalia M. Podzolkova, Vladimir V. Bedin, Victoria A. Vardanyan, Roman E. Kuznetsov, Veniamin Iu. Vengerov, Viktor N. Yakomaskin, Olga L. Glazkova, Saida S. Ismailova, Alla N. Kalinskaya, Larisa G. Sozaeva 506

Latent iron deficiency therapy in pregnant women
Irina I. Kutsenko, Elena I. Kravtsova, Lyudmila A. Kholina, Oksana V. Tomina 512

Obesity and pregnancy: possible ways to overcome complications and improve reproductive outcomes
Irina A. Lapina, Yulia E. Dobrokhotova, Vladislav V. Taranov, Yury A. Sorokin, Tatiana G. Chirvon, Anastasiya A. Malakhova 518

Antitumor immune cycle proteins and HPV status in patients with HSIL and cervical cancer
Elena V. Kayukova, Tatiana E. Belokrinitskaya, Svetlana V. Romanyuk 525

Neural network interpretation techniques for analysis of histological images of breast abnormalities
Anna V. Fomina, Artyom M. Borbat, Evgeny A. Karpulevich, Anton Yu. Naumov 529

BEST PRACTICE

HPV-associated cervicitis
Margarita V. Andreeva, Kristina I. Zakharova 539

CASE REPORT

Principles of fast-track surgery in the treatment of giant uterine fibroids: a clinical case
Irina A. Lapina, Anatoly G. Tyan, Yulia E. Dobrokhotova, Valeriia M. Gomzikova, Yury A. Sorokin, Vladislav V. Taranov, Anastasiya A. Malakhova, Tatiana G. Chirvon, Victoria A. Gudebskaia, Svetlana V. Firstova, Anastasia A. Zateeva 543

Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

М.И. Ярмолинская^{✉1,2}, А.К. Беганова¹, А.С. Ревенко¹

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

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

Аннотация

Тазовая боль является одним из наиболее часто встречающихся и значимых клинических симптомов эндометриоза. Многогранность патогенеза и парадоксальность эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома, хронизация и централизация боли, выраженное снижение качества жизни больных, отсутствие «идеального», не имеющего ограничений и эффективного для всех пациенток лекарственного средства, а также прогрессирующий и рецидивирующий характер заболевания – факторы, определяющие необходимость поиска новых, дополнительных, терапевтических возможностей. На основании литературных данных, представленных в электронных базах PubMed, CyberLeninka, Google Scholar, рассмотрены механизмы формирования боли при эндометриозе, а также возможности патогенетического влияния транс-ресвератрола и индол-3-карбинола на различные аспекты эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома. Описанные фармакологические свойства соединений позволяют предположить, что сочетанное применение транс-ресвератрола и индол-3-карбинола является патогенетически обоснованным и многообещающим направлением лечения многогранного эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, эндометриоз-ассоциированный болевой синдром, ресвератрол, транс-ресвератрол, индол-3-карбинол

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Беганова А.К., Ревенко А.С. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром и новые возможности терапии. Гинекология. 2022;24(6):444–450. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201975

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Endometriosis-associated pain and new therapeutic options: A review

Maria I. Yarmolinskaya^{✉1,2}, Aleksandra K. Beganova¹, Anastasia S. Revenko¹

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

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

Abstract

Pelvic pain is one of the most common and significant clinical symptoms of endometriosis. The complex pathogenesis and paradoxical nature of endometriosis-associated pain, its chronicity and centralization, a marked decrease in the quality of life of patients, the lack of an "ideal" and effective remedy with no limitation for all patients, as well as the progressive and recurrent nature of the disease are factors that determine the need for novel, additional therapeutic options. The pain mechanisms in endometriosis and the potential pathogenetic effects of trans-resveratrol and indole-3-carbinol on various aspects of endometriosis-associated pain are addressed based on the literature sources presented in electronic databases PubMed, CyberLeninka, and Google Scholar. The described pharmacological properties of the compounds suggest that the combined use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol is a pathogenetically justified and promising treatment for complex endometriosis-associated pain.

Keywords: external genital endometriosis, adenomyosis, endometriosis-associated pain, resveratrol, trans-resveratrol, indole-3-carbinol

For citation: Yarmolinskaya MI, Beganova AK, Revenko AS. Endometriosis-associated pain and new therapeutic options: A review. Gynecology. 2022;24(6):444–450. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201975

Согласно современным статистическим данным более 190 млн женщин в мире страдают эндометриозом [1], при этом распространенность заболевания неуклонно растет. Болевой синдром является наиболее частым и достаточно специфичным симптомом эндометриоза и мо-

жет проявляться в виде дисменореи, диспареунии, дизурии, дисхезии, и при отсутствии своевременной коррекции формируется хроническая тазовая боль (ХТБ) с последующей центральной сенситизацией. ХТБ – это боль в области нижних отделов живота и поясницы длительностью более 6 мес.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Беганова Александра Камильевна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: alexandra.beganova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4705-7990

Ревенко Анастасия Сергеевна – мл. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: revenko_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3460-828X

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

Aleksandra K. Beganova – Res. Assist., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: alexandra.beganova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4705-7990

Anastasia S. Revenko – Res. Assist., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: revenko_med@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3460-828X

Известно, что 90% пациенток с эндометриозом предъявляют жалобы на дисменорею, у 76% отмечена диспареуния, у 77% больных – ХТБ, у 66% наблюдается дисхезия и у 15% – гематохезия [2]. Любое проявление болевого синдрома является фактором, значительно снижающим качество жизни женщины, в связи с этим лечение эндометриоза становится не только медицинской, но и социальной проблемой, требующей решения. Особенностью болевого синдрома при эндометриозе является отсутствие корреляции между распространенностью самого патологического процесса и выраженностью боли. Также проведены исследования, которые демонстрируют, что локализация болевого симптома не соответствовала месту расположения самих эндометриоидных очагов, обнаруженных в ходе оперативного вмешательства [3]. Патогенез боли при эндометриозе остается не до конца изученным. Исследователи выделяют периферический и центральный механизмы возникновения болевого синдрома [4]. Периферические механизмы его возникновения многочисленны и являются следствием взаимодействия эндометриоидных очагов, иммунной системы и периферических нервов. В патогенезе возникновения боли на первом месте стоит образование болевого стимула. В составе перитонеальной жидкости (ПЖ) больных наружным генитальным эндометриозом обнаружены различные аллогены (интерлейкин – ИЛ-1b, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , васкулоэндотелиальный ростовой фактор – VEGF, моноцитарный хемотаксический протеин-1), способные повысить чувствительность периферических нервных окончаний через специфические рецепторы [5, 6]. Именно эти вещества, выделяемые эндометриоидными гетеротопиями, и являются биохимическим субстратом возникновения боли и опосредуют ноцицептивный механизм ее развития. Помимо этого в ПЖ обнаружены повышенные концентрации фактора роста нервов (NGF) и нейротрофинов, способствующих нейрогенезу. Однако зависимость клинической выраженности боли от уровня концентрации нейротрофинов и NGF в ПЖ не доказана [7]. Эстрогены, которые играют ключевую роль в патогенезе эндометриоза, могут напрямую стимулировать выработку NGF, VEGF и мозгового нейротрофического фактора (BDNF), поддерживая нейроангиогенез. Наблюдается повышенная иннервация чувствительными нервными волокнами эндометриоидных гетеротопий, более того, их количество коррелирует с тяжестью тазовой боли и дисменореей [8]. В очагах эндометриоза отмечена положительная реакция на содержание в чувствительных нервных волокнах кальцитонин-ген-родственного пептида (CGRP), что означает присутствие ноцицептивных С-волокон [9]. Как и при других хронических заболеваниях, при эндометриозе происходит нарушение регуляции периферической автономной нервной системы. В тканях, подверженных хроническому воспалению, увеличение числа чувствительных нервных волокон в патологическом очаге коррелирует с уменьшением количества симпатических нервных волокон, что вносит свой вклад в создание провоспалительной среды и формирование нейропатического компонента боли [10]. Длительная и повторяющаяся стимуляция ноцицепторов в центре воспаления приводит к снижению их активационного порога и состоянию, известному как периферическая сенситизация [11]. Активированные ноцицепторы могут самостоятельно способствовать сенситизации, секретировав такие нейропептиды, как субстанция P и CGRP, их патологическое высвобождение в периферические ткани вызывает повторную стимуляцию ноцицепторов. Эти субстанции индуцируют вазодилатацию, повышение локальной сосудистой проницаемости, активацию иммунных клеток и тем самым запускают нейрогенное воспаление. Длительная

активация ноцицепторов создает афферентный поток патологических стимулов в задние рога спинного мозга. Этот процесс в свою очередь дает начало структурным и функциональным изменениям центральной нервной системы – спинного мозга и других вышележащих структур – которые в конечном итоге приводят к центральной сенситизации и усиленному ответу на периферические стимулы [12, 13]. Клинически центральная сенситизация проявляется в виде аллодинии (болевая реакция на неболевой стимул), гипералгезии (повышенная болевая реакция на стимул) и отраженной боли (восприятие боли вне зоны болевой стимуляции).

Два аспекта центральной сенситизации особенно важны в отношении ХТБ и эндометриоза – это висцеросоматическая конвергенция и висцеросоматический рефлекс. Висцеральные афферентные волокна составляют только от 2 до 7% всех афферентных волокон, которые проходят через спинальный ганглий и синапс в спинной мозг. В результате практически все спинальные нейроны, которые получают висцеральный сигнал, также принимают и соматосенсорный сигнал от мышц и кожи. Таким образом, происходит висцеросоматическая конвергенция [14], которая маскирует точную локализацию боли и не позволяет различать поступающую сенсорную информацию. Она также является основой для отраженной боли и объясняет, почему висцеральная патология зачастую ощущается как повреждение соматических структур, иннервируемых теми же сегментами спинного мозга. Еще одно следствие центральной интеграции висцеральных импульсов – это развитие висцеросоматического рефлекса. Висцеральные ноцицепторы конвергируют с соматическими в интернейронных связях спинного мозга, которые активируют и α - и γ -моторные нейроны, иннервирующие скелетную мускулатуру. Это слияние приводит к усиленному напряжению скелетной мускулатуры и образованию миофасциальных триггерных точек (точек спазмированных мышечных волокон, пальпация которых вызывает болезненные ощущения).

Рассматривая центральные механизмы возникновения боли при эндометриозе, следует поговорить о дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, эндокринной системы стрессового ответа. Низкий базальный уровень кортизола является «маркером выгорания» всей системы ответа на стресс. Хронический воспалительный процесс, характеризующий эндометриоз, рассматривается как стрессорный фактор, который в силу своего длительного воздействия ведет к истощению антистрессорной системы и, как следствие, ослаблению выброса кортизола. Низкий ответ на стресс может обострить течение заболевания, в связи с чем исследователи предлагают подавлять активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси во избежание негативных последствий ее гиперактивации. Однако данные относительно уровня кортизола среди женщин, страдающих эндометриозом, противоречивы. Существуют исследования, которые показывают, что женщины с дисменореей имеют более низкие уровни кортизола слюны по сравнению с женщинами группы контроля, а также установлена взаимосвязь снижения концентрации кортизола как с наличием бесплодия, так и с диспареунией. Помимо этого обнаружено, что, чем ниже уровень кортизола слюны у женщин с эндометриоз-ассоциированной болью, тем дольше длительность течения болевого синдрома, что подтверждает «теорию выгорания» при данном заболевании [15].

Помимо истощения системы защиты от стресса в исследовании S. As-Sanie и соавт. 2012 г. показано наличие морфологических изменений в структурах центральной нервной системы у женщин, страдающих ХТБ, как с эндометриозом,

так и без него. Продемонстрировано уменьшение объема серого вещества в левой части таламуса, скорлупе, островке и левой поясной извилине, структурах, участвующих в системе болевого восприятия [16]. Изменения центральной нервной системы позволяют объяснить другую особенность болевого синдрома, характерного для эндометриоза, – резистентность к хирургическому лечению [17]. Как уже отмечено выше, распространенность патологического процесса может не соответствовать выраженности боли, а также локализации самих очагов, подтвержденных лапароскопически. Существуют данные о рецидиве ХТБ после хирургического лечения в 28,7% случаев, об отсутствии эффекта от хирургического лечения в 34,3% [18]. Сложности отмечаются и при назначении гормональной терапии, которая направлена на устранение и/или на снижение активности эндометриозных гетеротопий и биохимического болевого стимула. Продемонстрирована наиболее высокая эффективность в уменьшении болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе на фоне применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), уменьшающих выраженность боли в 4 раза [19]. Однако данная группа препаратов согласно гайдлайну Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) «Эндометриоз» 2022 г. относится ко 2-й линии терапии, так как имеет многочисленные побочные эффекты и ограничение в длительности применения [20]. Рецидив болевого синдрома возникает в среднем через 18 мес после окончания курса лечения аГнРГ. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов «Эндометриоз» 2020 г. [21] и рекомендациями ESHRE 2022 г., в качестве 1-й линии терапии предписано применение гестагенов в непрерывном режиме. «Золотым стандартом» лечения эндометриоза и ассоциированной с ним ХТБ принято считать диеногест по 2 мг/сут, который демонстрирует высокую эффективность [22]. Помимо пероральных форм прогестагенов левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) и этоноргестрел-содержащий подкожный имплант также нашли свое применение в терапии эндометриоз-ассоциированной боли. По данным зарубежных авторов, ЛНГ-ВМС по своей эффективности не уступает аГнРГ, а в некоторых исследованиях даже превосходит эту группу препаратов [23]. Использование подкожного импланта или ЛНГ-ВМС значительно уменьшает выраженность эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома в течение двухлетнего применения [24]. По данным Кокрановского обзора, аГнРГ также демонстрируют свою эффективность в терапии болевого синдрома при эндометриозе. Однако на сегодняшний день нет убедительных данных о рекомендуемой схеме их применения [20]. Ингибиторы ароматазы, летрозол и анастрозол, показали свою эффективность в лечении боли при эндометриозе в сочетании с прогестагенами, аГнРГ или комбинированными контрацептивами. Перечисленные комбинации препаратов рекомендуют назначать для устранения боли при эндометриозе, резистентной к другим методам терапии [20].

Продолжается поиск негормональных препаратов, способных купировать болевой синдром при эндометриозе. Наиболее распространенные и доступные – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно гайдлайну ESHRE «Эндометриоз» 2022 г. доказательств использования данной группы для купирования эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома недостаточно, так как они представлены только в одном рандомизированном клиническом исследовании [20]. Однако их использование в сочетании с хирургическим лечением и/или гормональной терапией, вероятно, способно предотвратить формирование осложнений

ХТБ (периферической и центральной сенситизации), поэтому НПВП могут быть предложены для лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Помимо НПВП есть данные о применении различных нейромодуляторов (антидепрессантов, противосудорожных препаратов), которые в отличие от анальгетиков воздействуют на центральные механизмы боли. По данным исследований, эффективность этих групп препаратов не превосходит эффект плацебо, а их использование ограничивается развитием дозозависимых побочных эффектов [25]. Учитывая нейропатический характер боли, существует опыт применения психомоторных препаратов, антидепрессантов, нейромодуляторов, иглорефлексо-терапии, демонстрирующих различную эффективность.

Таким образом, необходим поиск новых направлений патогенетически обоснованной медикаментозной терапии, эффективно устраняющей различные проявления эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома и обладающей минимальными побочными эффектами. Одним из таких перспективных направлений является комбинация транс-ресвератрола и индол-3-карбинола.

Возможности влияния транс-ресвератрола и индол-3-карбинола на патогенетические механизмы эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома

Ресвератрол – природный полифенол, который содержится в таких продуктах питания, как виноград, арахис, темный шоколад, красное вино [26]. Возможности терапевтического применения полифенола активно исследуются с 1992 г., когда выдвинули гипотезу о кардиопротективном эффекте соединений, содержащихся в вине, в качестве объяснения причины «французского парадокса» (обратная корреляция между сердечно-сосудистыми событиями и потреблением пищи с большим количеством насыщенных жиров) [27]. В 2011 г. K. Bruner-Tran и соавт. впервые продемонстрировали ингибирующее влияние ресвератрола на развитие эндометриоза, индуцированного путем имплантации мышечной ткани эндометрия человека [28]. Показано, что биологически активный изомер ресвератрола – транс-ресвератрол обладает плеiotропными фармакологическими эффектами, которые реализуются посредством прямого и опосредованного влияния на экспрессию генов, активацию транскрипционных факторов, образование биологически активных молекул, ферментативную активность [29].

В патогенезе эндометриоза играют важную роль хроническая эстрогензависимая воспалительная реакция, неоангиогенез, нейрогенез, оксидативный стресс, сниженный апоптоз и гиперпролиферативные процессы. Как уже отмечалось ранее, воспалительная реакция является одним из механизмов формирования болевого синдрома при эндометриозе. Ресвератрол снижает образование медиаторов воспаления – мощных аллогенных модуляторов. Биосинтез простагландинов осуществляется через циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты. В ряде исследований показано, что ресвератрол регулирует активность циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) на транскрипционных и посттрансляционных уровнях. Ресвератрол блокирует активацию промотора ЦОГ-2 [30] и непосредственно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [31].

Уменьшая транскрипционную активность ядерного фактора каппа-би (NF-κB) посредством активации сиртуина 1 (SIRT1), полифенол снижает транскрипцию генов провоспалительных цитокинов *ИЛ-1*, *ИЛ-8*, фактора некроза опухоли α. Кроме того, ресвератрол ингибирует лейкотриен-А4-гидролазу, участвующую в синтезе хемоаттрактанта и активатора воспалительных реакций лейкотриена-А4 [29].

Антиноцицептивный эффект ресвератрола реализуется также путем влияния на окислительный стресс [32]. Ресвератрол увеличивает экспрессию генов факторов антиоксидантной защиты, таких как *глутатионпероксидаза*, *каталаза*, *супероксиддисмутаза*, путем модуляции активности SIRT1 и аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK). Активируя фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором (Nrf2), ресвератрол оказывает антиоксидантное действие через активацию генов-мишеней Nrf2: *хиноноксидоредуктазы 1*, *γ-глутамилцистеинсинтетазы* и *гемоксигеназы-1* [29].

Ранее уже отмечена и объяснена парадоксальность болевого синдрома при эндометриозе, выраженность и локализация боли часто не коррелируют с распространенностью поражения и анатомической локализацией эндометриоидных гетеротопий. Однако по результатам многоцентрового исследования 2021 г. с участием более 1200 больных НГЭ установлено, что более распространенная стадия заболевания по новой классификации Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (2021 г.) ассоциирована с более высокими средними показателями выраженности дисменореи, диспареунии, дисхезии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а по классификации Американского общества репродуктивной медицины – с показателями дисменореи, диспареунии, дисхезии, а также ациклической тазовой боли. Частота встречаемости тяжелой дисменореи и дисхезии также выше при распространенных формах заболевания [33]. Необходимо отметить, что в приведенном выше исследовании М. Абрао и соавт. 2021 г., несмотря на обнаруженные взаимосвязи между клиническими симптомами и стадией заболевания, частота встречаемости тяжелой ациклической тазовой боли среди пациенток с эндометриозом различной степени распространения достоверно не различалась, что подчеркивает сложность и неоднозначность патофизиологии болевого синдрома при эндометриозе [33].

Несомненно, уменьшение размеров гетеротопий, характеризующихся локальной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, способствует снижению ноцицептивной афферентации. *In vitro* на культуре первичных стромальных клеток, а также линиях иммортализованных стромальных и эпителиальных клеток эндометриоидных гетеротопий показано, что ресвератрол индуцирует апоптоз, снижает жизнеспособность, инвазию клеток эндометриоидных гетеротопий, понижает экспрессию генов факторов ангиогенеза (*VEGF*, *ангиопоэтин-1*), модулирует экспрессию генов, ответственных за деградацию внеклеточного матрикса (понижает экспрессию матриксной металлопротеиназы-2, увеличивает экспрессию ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 – *ТМР-1*) [34]. В культуре клеток эндометрия пациенток с НГЭ ресвератрол повышает экспрессию проапоптотических генов, таких как *P53*, *BAX*, *Bcl2*, *каспаза-3* [35]. В нескольких исследованиях *in vivo* на моделях экспериментально индуцированного эндометриоза у крыс и мышей продемонстрировано уменьшение размеров эндометриоидных имплантатов при лечении ресвератролом. В клинических исследованиях применение ресвератрола сопровождалось снижением у больных эндометриозом уровня экспрессии генов *матриксной металлопротеиназы-2* и *9*, *VEGF* и фактора некроза опухоли α в аутопическом эндометрии [36].

Как сообщалось ранее, в результате воздействия медиаторов воспаления на периферические окончания ноцирецепторов развивается периферическая сенситизация, которая проявляется снижением порога чувствительности и увеличением возбудимости периферических окончаний нервов. Повышению чувствительности способствует увеличенное

количество белка в нервном окончании вследствие усиленной трансляции [37]. Показано, что, активируя AMPK, ресвератрол подавляет трансляцию белков в сенсорных нейронах. В эксперименте *in vivo* установлено, что ресвератрол способствует регрессу аллодинии и предотвращает развитие стойкой ноцицептивной сенсibilизации [38].

Одним из патогенетических вариантов болевого синдрома при эндометриозе является невропатическая боль, связанная с патологическими изменениями в нервной системе. Отмечено, что интенсивность болевого синдрома у пациенток с эндометриозом коррелирует с нейрональной гипертрофией [39]. При этом наблюдается синхронизация между нейро- и ангиогенезом [40]. Отмечено, что ресвератрол подавляет экспрессию VEGF [41]. Установлено, что VEGF проявляет себя как нейротрофический фактор и стимулирует не только ангиогенез, но и рост аксонов. При этом активация рецептора к VEGF (VEGFR1) приводит к повышению выживаемости нервных клеток и стимулирует рост аксонов [40]. В экспериментальной модели компрессионной нейропатии седалищного нерва ресвератрол способствовал уменьшению симптомов невропатической боли через активацию SIRT-1 [42]. В другом экспериментальном исследовании продемонстрировано, что ресвератрол облегчает невропатическую боль за счет подавления экспрессии триггерного рецептора, экспрессируемого на миелиоидных клетках 2 (TREM-2), участвующего в формировании нейровоспаления [43]. Также предполагается, что ресвератрол участвует в модуляции боли на центральном уровне через опиоидную антиноцицептивную систему [44].

D. Mendes da Silva и соавт. (2017 г.) провели рандомизированное клиническое исследование с использованием монофазных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в сочетании с ресвератролом или плацебо. Статистически значимых различий между показателями интенсивности боли не обнаружено [45].

Однако в исследовании Н. Маia и соавт. 2012 г. получены противоположные данные. Сочетанное применение ресвератрола в дозе 30 мг ежедневно и КОК способствовало полному регрессу дисменореи и нециклической тазовой боли у 82% пациенток с наружным генитальным эндометриозом, в то время как на фоне монотерапии КОК не достигнут столь значимый терапевтический эффект в отношении болевого синдрома [46].

Индол-3-карбинол – соединение растительного происхождения, обладающее антипролиферативным эффектом [47]. Установлено, что соединение подавляет пролиферацию различных линий раковых клеток, включая линии клеток рака молочной железы и рака эндометрия [48]. Антиканцерогенные эффекты индол-3-карбинола обусловлены влиянием на клеточный цикл и компоненты сигнальных путей, участвующих в выживании клеток, такие как индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1), NF- κ B, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фосфоинозитид-3-киназа, Wnt [49]. На клеточной линии рака молочной железы MCF-7 продемонстрировано, что индол-3-карбинол ингибирует ER- α (α -рецептор эстрогена) – индуцируемую передачу сигналов [50].

На основании хирургически индуцированной модели эндометриоза у крыс показано, что применение индол-3-карбинола ведет к снижению болевой чувствительности [51].

На фоне сочетанного применения индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата в течение 6 мес пациентки с аденомиозом отметили снижение показателей интенсивности болевого синдрома по ВАШ: нециклическая ХТБ уменьшилась в 2,42 раза, дисменорея – в 2,55 раза, диспареуния – в 3,41 раза [52]. По результатам исследования Л.Ю. Карахалис

и соавт. 2009 г., добавление индол-3-карбинола и эпигаллата к терапии КОК у пациенток с аденомиозом также привело к более выраженному уменьшению дисменореи, объема менструальной кровопотери и снижению частоты перименструальных мажущих кровянистых выделений [53].

Заключение

Результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*, клинических исследований, приведенных выше, показывают, что применение как транс-ресвератрола, так и индол-3-карбинола является перспективным направлением в терапии генитального эндометриоза. В то же время клинические исследования, оценивающие влияние ресвератрола или индол-3-карбинола на болевой синдром у пациенток с эндометриозом, немногочисленны.

Таким образом, сочетанное применение транс-ресвератрола и индол-3-карбинола в терапии эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома является патогенетически обоснованным и многообещающим направлением. В состав БАД Имастон (Аквион) входит 60 мг транс-ресвератрола и 200 мг индол-3-карбинола. Рекомендуемые схемы применения при болевом синдроме – по 1 таблетке 1 раз в сутки курсом от 3 до 6 мес. Однако необходимы дальнейшие исследования, обосновывающие модификацию схем и продолжительность курса терапии.

Обзор подготовлен в рамках темы ФНИ №1021062812154-3-3.2.2.

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

- Rasheed HAM, Hamid P. Inflammation to infertility: panoramic view on endometriosis. *Cureus*. 2020; 12(11):e11516. DOI:10.7759/cureus.11516
- Ben-Meir LC, Soriano D, Zajicek M, et al. The Association Between Gastrointestinal Symptoms and Transvaginal Ultrasound Findings in Women Referred for Endometriosis Evaluation: A Prospective Pilot Study. *Ultraschall MED*. 2022;43(05):81-9. DOI:10.1055/a-1300-1887
- Hsu AL, Sinaii N, Segars J, et al. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2):223-30. DOI:10.1097/AOG.0b013e318223fed0
- Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:53-67. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014
- Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):270-6. DOI:10.1016/j.tips.2015.03.004
- Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:8-13. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
- Zhou J, Chern BSM, Barton-Smith P, et al. Peritoneal fluid cytokines reveal new insights of endometriosis subphenotypes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3515. DOI:10.3390/ijms21103515
- de Arellano MLB, Arnold J, Vercellino F, et al. Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1123-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.10.023
- Maddern J, Grundy L, Castro J, et al. Pain in endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:590823. DOI:10.3389/fncel.2020.590823
- Tamari M, Ver Heul AM, Kim BS. Immunosenescence: neuroimmune cross talk in the skin. *Ann Rev Immunol*. 2021;39:369-93. DOI:10.1146/annurev-immunol-101719-113805
- Gao D, Gao X, Yang F, et al. Neuroimmune Crosstalk in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8158. DOI:10.3390/ijms23158158
- Li T, Mamillapalli R, Ding S, et al. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice. *Biol Reprod*. 2018;99(2):349-59. DOI:10.1093/biolre/iy035
- Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, et al. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):88-97. DOI:10.1055/s-0036-1597123
- Cao B, Scherrer G, Chen L. Spinal cord retinoic acid receptor signaling gates mechanical hypersensitivity in neuropathic pain. *Neuron*. 2022;S0896-6273(22):00866-2. DOI:10.1016/j.neuron.2022.09.027
- Petrelluzzi KE, Garcia MC, Petta CA, et al. Salivary cortisol concentrations, stress and quality of life in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Stress*. 2008;11(5):390-7. DOI:10.1080/10253890701840610
- As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *PAIN*. 2012;153(5):1006-14. DOI:10.1016/j.pain.2012.01.032
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология*. 2021;23(4):314-23 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology*. 2021;23(4):314-23 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.4.201097
- Singh SS, Gude K, Perdeaux E, et al. Surgical outcomes in patients with endometriosis: a systematic review. *J Obstet Gynaecol (Canada)*. 2020;42(7):881-8. DOI:10.1016/j.jogc.2019.08.004
- Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(10):1109-25. DOI:10.1080/14656566.2018.1494154
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Ppn*. 2022;2022(2):hoac009. DOI:10.1093/hropen/hoac009
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Артымух Н.В., и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: <https://yadi.sk/i/yYPwxWe4uTZcWg>. Ссылка активна на 10.11.2022 [Adamian LV, Andreeva EN, Absatarova IuS, Artyumuk NV, et al. Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation, 2020. Available: <https://yadi.sk/i/yYPwxWe4uTZcWg>. Accessed: 10.11.2022 (in Russian)].
- Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):70-9 [Yarmolinskaya MI, Florova MS. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):70-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201723170-79
- Lan S, Ling L, Jianhong Z, et al. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res*. 2013;41(3):548-58. DOI:10.1177/0300060513479865

24. Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2020;25(2):133-40. DOI:10.1080/13625187.2020.1725461
25. Horne AW, Vincent K, Hewitt CA, et al. Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10255):909-17. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31693-7
26. Fiod Riccio BV, Fonseca-Santos B, Colerato Ferrari P, et al. Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Trans-Resveratrol: A Review. *Crit Rev Anal Chem.* 2020;50(4):339-58. DOI:10.1080/10408347.2019.1637242
27. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet.* 1992;339(8808):1523-6. DOI:10.1016/0140-6736(92)91277-f
28. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, et al. Resveratrol inhibits development of experimental endometriosis in vivo and reduces endometrial stromal cell invasiveness in vitro. *Biol Reprod.* 2011;84(1):106-12. DOI:10.1095/biolreprod.110.086744
29. Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Беганова А.К., и др. Перспективы сочетанного применения транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при эндометриозе. *Акушерство и гинекология.* 2022;4:14-24 [Yarmolinskaya MI, Shalina MA, Beganova AK, Seyidova ChI. Prospects for the combined use of trans-resveratrol and indole-3-carbinol in endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;4:14-24 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.4
30. Dull AM, Moga MA, Dimienescu OG, et al. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules.* 2019;24(4):667. DOI:10.3390/molecules24040667
31. Britton RG, Kovoov C, Brown K. Direct molecular targets of resveratrol: identifying key interactions to unlock complex mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1348(1):124-33. DOI:10.1111/nyas.12796
32. Singh AK, Vinayak M. Resveratrol alleviates inflammatory hyperalgesia by modulation of reactive oxygen species (ROS), antioxidant enzymes and ERK activation. *Inflamm Res.* 2017;66(10):911-21. DOI:10.1007/s00011-017-1072-0
33. Abrao MS, Andres MP, Miller CE, et al. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(11):1941-50.e1. DOI:10.1016/j.jmig.2021.09.709
34. Madanes D, Meresman G, Valla SA, et al. Resveratrol impairs cellular mechanisms associated with the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2022;44(6):976-90. DOI:10.1016/j.rbmo.2022.02.008
35. Khazaei MR, Rashidi Z, Chobsaz F, et al. Inhibitory effect of resveratrol on the growth and angiogenesis of human endometrial tissue in an In Vitro three-dimensional model of endometriosis. *Reprod Biol.* 2020;20(4):484-90. DOI:10.1016/j.repbio.2020.07.012
36. Gołabek A, Kowalska K, Olejnik A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021;13(4):1347. DOI:10.3390/nu13041347
37. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(2):10-6 [Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain Syndrome Chronization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2016;8(2):10-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2016-2-10-16
38. Tillu DV, Melemedjian OK, Asiedu MN, et al. Resveratrol engages AMPK to attenuate ERK and mTOR signaling in sensory neurons and inhibits incision-induced acute and chronic pain. *Mol Pain.* 2012;8:5. DOI:10.1186/1744-8069-8-5
39. Morotti M, Vincent K, Brawn J, et al. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):717-36. DOI:10.1093/humupd/dmu021
40. Бурлев В.А. Инвазия и повреждение нервных волокон при эндометриозе. *Проблемы репродукции.* 2020;26(3):53-60 [Burlev VA. Invasion and nerve fibers damage in endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(3):53-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202603153
41. Chen Y, Tseng SH. Review. Pro- and anti-angiogenesis effects of resveratrol. *In Vivo.* 2007;21(2):365-70.
42. Jia Q, Dong W, Zhang L, et al. Activating Sirt1 by resveratrol suppresses Nav1.7 expression in DRG through miR-182 and alleviates neuropathic pain in rats. *Channels (Austin).* 2020;14(1):69-78. DOI:10.1080/19336950.2020.1732003
43. Wang Y, Shi Y, Huang Y, et al. Resveratrol mediates mechanical allodynia through modulating inflammatory response via the TREM2-autophagy axis in SNI rat model. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):311. DOI:10.1186/s12974-020-01991-2
44. Takeda M, Takehana S, Sekiguchi K, et al. Modulatory Mechanism of Nociceptive Neuronal Activity by Dietary Constituent Resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1702. DOI:10.3390/ijms17101702
45. Mendes da Silva D, Gross LA, Neto EPG, et al. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc.* 2017;1(4):359-69. DOI:10.1210/js.2017-00053
46. Maia H, Haddad C, Pinheiro N, et al. Advantages of the association of resveratrol with oral contraceptives for management of endometriosis-related pain. *Int J Women's Health.* 2012;4:543-9. DOI:10.2147/IJWH.S36825
47. Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle.* 2005;4(9):1201-15. DOI:10.4161/cc.4.9.1993
48. Katz E, Nisani S, Chamovitz DA. Indole-3-carbinol: a plant hormone combatting cancer. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-689. DOI:10.12688/f1000research
49. Karimabad MN, Mahmoodi M, Jafarzadeh A, et al. Molecular Targets, Anti-cancer Properties and Potency of Synthetic Indole-3-carbinol Derivatives. *Mini Rev Med Chem.* 2019;19(7):540-54. DOI:10.2174/1389557518666181116120145
50. Auburn KJ, Fan S, Rosen EM, et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. *J Nutr.* 2003;133(7 Suppl):2470S-5S. DOI:10.1093/jn/133.7.2470S
51. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Пронин С.М., и др. Изучение эффективности индол-3-карбинола на модели эндометриоза у крыс (экспериментальное исследование). *Акушерство и гинекология.* 2020;5:122-30 [Kiselev VI, Ashrafyan LA, Pronin SM, et al. Investigation of the efficacy of indole-3-carbinol on a rat model of endometriosis (experimental study). *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology.* 2020;5:122-30 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.5.122-30
52. Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Возможности негормонального патогенетического лечения хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2003;18(1):33-7 [Orazov MR, Chaika AV, Nosenko EN. Possibilities of non-hormonal pathogenetic treatment of chronic pelvic pain in women with adenomyosis. *Medical and social problems of family.* 2003;18(1):33-7 (in Russian)].
53. Карахалис Л.Ю., Федорович О.К., Васина И.Б., и др. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология.* 2009;5:18-24 [Karakhalis LYu, Fedorovich OK, Vasina IB, et al. Influence of pathogenetically substantiated therapy for adenomyosis on its development. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2009;5:18-24 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию /

The article received:

14.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Предикторы позднего самопроизвольного выкидыша: современные аспекты известной проблемы

Т.В. Раченкова✉, Ю.А. Дударева

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

Аннотация

Основной целью настоящего обзора явился анализ современных литературных источников, рассматривающих в качестве предикторов позднего самопроизвольного выкидыша изменение концентраций различных биологически активных веществ на местном и системном уровне (цервикальная слизь/амниотическая жидкость и сыворотка крови). В качестве прогностических маркеров рассматривается ряд биологических маркеров, прежде всего таких, как провоспалительные цитокины (интерлейкин – ИЛ-2β, 6, 10, 1β и фактор некроза опухоли α), изменение концентраций которых в различных биологических средах (сыворотка крови, цервикальная слизь, амниотическая жидкость) может указывать на клеточный иммунологический дисбаланс в системе «мать–плацента–плод», часто являющийся основным звеном патогенеза позднего самопроизвольного выкидыша. Также описаны изменения концентраций гормонов фетоплацентарного комплекса, таких как прогестерон, эстрадиол, хорионический гонадотропин человека. Представлены в качестве маркеров концентрации индуцированного гипоксией фактора HIF1α в амниотической жидкости и экзосомального HIF1α у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью как одной из наиболее частых причин позднего самопроизвольного выкидыша. Таким образом, в обзоре показана роль изменения концентраций различных биологически активных веществ на местном и системном уровне (цервикальная слизь/амниотическая жидкость и сыворотка крови) в качестве предикторов позднего самопроизвольного выкидыша. В процессе работы над статьей использована следующая методология: отбор литературных источников с использованием современных информационных баз данных, анализ полученной информации, систематизация материалов и представление выводов. Проведен электронный поиск с использованием публикаций, идентифицированных в следующих базах данных: eLIBRARY.RU, Google Scholar, PubMed.

Ключевые слова: предикторы поздних самопроизвольных выкидышей, биологические маркеры выкидыша, причины поздних потерь беременности

Для цитирования: Раченкова Т.В., Дударева Ю.А. Предикторы позднего самопроизвольного выкидыша: современные аспекты известной проблемы. Гинекология. 2022;24(6):451–457. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201539

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Predictors of late spontaneous miscarriage: new aspects of an old problem: A review

Tatyana V. Rachenkova✉, Yuliia A. Dudareva

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract

The main objective of this paper was to review the current studies that consider changes in concentrations of various biologically active substances at the local and systemic levels (cervical mucus/amniotic fluid and serum) as predictors of late spontaneous miscarriage. Many biological markers, such as proinflammatory cytokines (interleukins [IL-2β, IL-6, IL-10, IL-1β] and tumor necrosis factor α), are considered prognostic markers. Changes in their concentrations in various biological media (serum, cervical mucus, amniotic fluid) may indicate a cellular immunological imbalance in the "mother–placenta–fetus" system, which is often the main pathogenesis link of late spontaneous miscarriage. Changes in concentrations of fetoplacental complex hormones such as progesterone, estradiol, and human chorionic gonadotropin have also been described. The concentrations of hypoxia-induced factor HIF1α in amniotic fluid and exosomal HIF1α in patients with cervical incompetence as one of the most common causes of late spontaneous miscarriage are presented as markers. Thus, the review shows the role of changes in concentrations of various biologically active substances at local and systemic levels (cervical mucus/amniotic fluid and serum) as predictors of late spontaneous miscarriage. The following methodology was used during work on the article: selection of publications using modern information databases, analysis of the obtained information, systematization of materials, and presentation of conclusions. An electronic search was conducted using publications identified in the following databases: eLIBRARY.RU, Google Scholar, and PubMed.

Keywords: predictors of late spontaneous miscarriage, biological markers of miscarriage, causes of late pregnancy loss

For citation: Rachenkova TV, Dudareva YuA. Predictors of late spontaneous miscarriage: new aspects of an old problem: A review. Gynecology. 2022;24(6):451–457. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201539

Проблема самопроизвольных выкидышей является достаточно актуальной, так как имеет большое медико-социальное значение [1]. Согласно существующим клиническим рекомендациям под самопроизвольным выкидышем понимают «самопроизвольное прерывание беременности (изгнание или экстракция

эмбриона/плода) до 22 нед беременности» [2]. Согласно современной классификации по сроку беременности поздний выкидыш включает сроки с 10 до 21,6 нед гестации [2]. Помимо потери желанной беременности в позднем сроке это имеет крайне негативное влияние на репродуктивное здоровье и дальнейшие репродуктивные планы женщины,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Раченкова Татьяна Викторовна** – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: tatyana.rachenkova25@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0513-502X; SPIN-код: 6694-1095

Дударева Юлия Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: iuliadudareva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9233-7545; SPIN-код: 3042-5411

✉ **Tatyana V. Rachenkova** – Graduate Student, Altai State Medical University. E-mail: tatyana.rachenkova25@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0513-502X; SPIN code: 6694-1095

Yuliia A. Dudareva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Altai State Medical University. E-mail: iuliadudareva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9233-7545; SPIN code: 3042-5411

кроме того, поздний самопроизвольный выкидыш (ПСВ) является одной из причин критического состояния женщины [1].

На протяжении последнего десятилетия частота невынашивания во II триместре остается неизменной и, по данным различных авторов, составляет 10–20% от общих потерь беременности [3, 4]. Риск потери последующей беременности возрастает в 10 раз, в случае если предыдущая беременность прерывалась в сроке II триместра [5]. У женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, вероятность 3-го самопроизвольного выкидыша достигает 40–45% [6].

Цель настоящего обзора – анализ современных литературных источников, рассматривающих в качестве предикторов ПСВ изменение концентраций различных биологически активных веществ на местном и системном уровне (цервикальная слизь/амниотическая жидкость и сыворотка крови). Безусловно, ранее исследованы различные биологические маркеры, чтобы предсказать исход угрожающего самопроизвольного выкидыша, однако полученные результаты не дифференцированы в зависимости от механизма прерывания, иногда достаточно противоречивы.

В процессе работы над статьей использована следующая методология: отбор литературных источников с использованием современных информационных баз данных, анализ полученной информации, систематизация материалов и представление выводов. Проведен электронный поиск с использованием публикаций, идентифицированных в следующих базах данных: eLIBRARY.RU, Google Scholar, PubMed.

Основные причины ПСВ

Среди причин ПСВ выделяют инфекционные процессы различной этиологии (инфекции урогенитального тракта, острые респираторные вирусные инфекции), маточный фактор (аномалии развития матки, истмико-цервикальная недостаточность – ИЦН), патологию системы гемостаза (наследственные и приобретенные тромбофилии), эндокринопатии [6, 7]. На сегодняшний день можно выделить несколько основных этиопатогенетических факторов ПСВ:

- 1) ИЦН, являющаяся причиной 15–40% случаев ПСВ, по данным различных авторов, начало, как правило, клинически не сопровождается маточными сокращениями [8, 9];
- 2) внутриамниотическая инфекция с частотой 60–70% в структуре ПСВ [10]. Начало характеризуется преждевременным разрывом плодных оболочек в сочетании с маточными сокращениями;
- 3) первичная плацентарная недостаточность как результат неполноценной плацентации на фоне недостаточной глубины инвазии трофобласта, обусловленная экстрагенитальной патологией, латентно протекающим хроническим эндометритом и эндометриопатией, тромбофилией [11]. Данный тип прерывания клинически, как правило, характеризуется формированием ретрохориальных гематом, тромбоза плаценты, началом кровотечения.

Среди этиопатогенетических факторов ПСВ большой удельный вес имеет ИЦН. По данным различных авторов, до 40% ПСВ происходят вследствие развития ИЦН [9]. При наличии в анамнезе у пациентки выкидыша во II триместре беременности частота ИЦН во время последующей беременности составляет 20%, ранних преждевременных родов – 30% [12]. Манифестация ИЦН с 14 по 20-ю неделю гестации происходит наиболее часто [13]. Этапами развития ИЦН являются структурные изменения шейки матки, часто сопровождающиеся пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал или во влагалище и преждевременным

разрывом плодных оболочек [12]. Прерывание беременности при ИЦН обусловлено укорочением и раскрытием шейки матки, что способствует восходящему пути инфицирования плодных оболочек, а также пролабированию плодного пузыря вследствие отсутствия физиологической опоры. Данное состояние, именуемое «неизбежный выкидыш», характеризуется таким раскрытием шейки матки, при котором неизбежен выход продуктов зачатия [14, 15].

В анамнезе у пациенток с органической формой ИЦН присутствуют медицинские манипуляции, сопровождающиеся механической дилатацией цервикального канала, разрывы шейки матки вследствие патологических родов, а также оперативное лечение заболеваний шейки матки. Функциональные изменения развиваются вследствие гормонального дисбаланса с нарушением нейрогуморального восприятия (гиперандрогенизм, недостаточность прогестерона), инфекционных и дисбиотических процессов нижних отделов полового тракта [16]. Инфекционные процессы полового тракта, приводящие к возникновению сосудистых, гормональных, обменных и иммунных нарушений, являются причиной ИЦН в 43,66% при первой беременности и в 37,93% – у повторнородящих [15, 17]. Шейка матки на 75–80% состоит из соединительной ткани. При ИЦН данный показатель снижается до 40%, обуславливая преждевременное укорочение и размягчение шейки матки [17]. Многие исследования указывают на связь между дисплазией соединительной ткани и ИЦН, на что указывает более высокая распространенность (13,6–30%) ИЦН у беременных, страдающих синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также возможный наследственный характер ИЦН [18, 19]. При сборе анамнеза у пациенток с ИЦН на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани присутствуют варикозная болезнь вен нижних конечностей, геморрой, пролапс митрального клапана, миопия, отслойка сетчатки, хронический гастроудоденит и недостаточность кардии, дискинезия желчевыводящих путей, остеохондроз, сколиоз и др., в гинекологическом и акушерском анамнезе – преждевременные роды и невынашивание беременности [20].

Следующий этиопатогенетический тип прерывания обусловлен внутриамниотической инфекцией [10]. ПСВ вследствие разрыва плодных оболочек в 87,4% случаев сопровождается цервиковагинальным инфекционным процессом [21]. Здесь преобладающим является восходящий путь инфицирования из нижних отделов генитального тракта, причем микробиоценоз представлен условно-патогенными, патогенными микроорганизмами, вирусами [7]. Однако внутриамниотическое воспаление чаще бывает «стерильным», т.е. возникает в отсутствие микроорганизмов, обнаруживаемых культуральными методами или количественной полимеразной цепной реакцией [22].

Основными факторами риска формирования плацентарной недостаточности, приводящими к невынашиванию беременности, являются экстрагенитальные заболевания беременной (хроническая артериальная гипертензия, заболевания почек, эндокринная патология, включающая метаболический синдром, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, врожденная патология системы гемостаза, острые инфекционные заболевания и т.д.); осложненное течение беременности; неадекватное питание; повреждающее действие факторов окружающей среды; хронические интоксикации (алкоголь, курение, употребление наркотиков) [23]. При различных вариантах тромбофилии происходит дальнейшее снижение плацентарной перфузии вследствие тромбообразования в сосудах маточно-плацен-

тарного русла, в некоторых случаях приводящее к полному блоку микроциркуляции и, как следствие, развитию васкулитов и инфарктов плаценты [24]. Данный этиопатогенетический механизм прерывания, как правило, ассоциирован с началом ПСВ с кровотечения, ретроплацентарных гематом, тромбоза плаценты.

Иммунный гомеостаз в системе «мать–плацента–плод» как предиктор характера течения беременности

Решающую роль в иммунологической защите эмбриона играет децидуальная оболочка, которая также обеспечивает иммунологическую толерантность матери к аллогенному эмбриону, что обеспечивается точным и строго регулируемым балансом иммунных клеток [25]. Плод является аллогенным для организма беременной, и иммунная система матери должна проявлять толерантность к плоду, сохраняя при этом защиту от инфекции [25]. В настоящее время известно, что около 80% всех ранее необъяснимых случаев повторных потерь беременности (после исключения генетических, анатомических, гормональных причин) связано с иммунными нарушениями [26].

Децидуальные макрофаги представляют собой уникальные фенотипы, играющие ключевую роль в гомеостазе системы «мать–плацента–плод». На ранних сроках беременности происходят инвазия трофобласта в слизистую оболочку матки и ремоделирование спиральных маточных артерий. Эндометрий трансформируется в децидуальную оболочку в процессе, называемом децидуализацией, для большей доступности питания и кровоснабжения плода [25].

В одном из исследований продемонстрировано, что 30–40% клеток децидуальной ткани составляют лейкоциты, а 25–35% лейкоцитов децидуальной оболочки представлены макрофагами, которые обеспечивают первичный иммунный ответ на внедрение инфекционного патогена [27]. Основываясь на фенотипических и функциональных характеристиках, макрофаги подразделяют на две субпопуляции. Макрофаги M1 представляют собой классический активированный/воспалительный тип вследствие воздействия фактора некроза опухоли (ФНО- α) и γ -интерферона, который участвует в презентации антигена, выработке провоспалительных цитокинов и оксида азота (NO). M2 макрофаги являются альтернативно активированным/регенеративным типом вследствие действия прогестерона, глюкокортикоидов, витамина D, ИЛ-4 и 13, который отвечает за иммунную толерантность и ремоделирование ткани [28]. Показано преобладание M1 субпопуляции децидуальных макрофагов при децидуите, что приводит, как правило, к самопроизвольному прерыванию беременности [25, 27, 28]. M1 макрофаги могут быть индуцированы инфекционным агентом или цитокинами, например ФНО- α [25]. Преобладание M1 децидуальных макрофагов сопряжено с высоким риском невынашивания беременности, тогда как физиологическая беременность развивается в условиях преобладания M2 субпопуляции макрофагов [25, 29].

Среди иммунных клеток в системе «мать–плацента–плод» макрофаги составляют примерно 20% от общего числа лейкоцитов в децидуальной ткани, являясь второй по численности популяцией лейкоцитов только после NK-клеток матки [30]. Децидуальные NK-клетки способны уничтожать инвазивные клетки трофобласта, однако установлено, что децидуальные макрофаги могут снижать цитотоксичность NK-клеток в отношении клеток трофобласта за счет продукции трансформирующего фактора роста β [30].

Активация децидуальных макрофагов бактериальными эндотоксинами «запускает» каскад провоспалительных ци-

токинов, что приводит к секреции фосфолипазы и повышенной продукции простагландинов из арахидоновой кислоты, а также выработке металлопротеиназ (ММП). Кроме того, прямое действие протеиназ, вырабатываемых бактериями и оказывающих литическое действие на плодные оболочки, приводит к их преждевременному разрыву [27, 30]. То есть внутриамниотический воспалительный ответ характеризуется повышением провоспалительных ИЛ (ИЛ-1, 2, 6, 8) и ФНО- α в амниотической жидкости, а также ММП и других биомаркеров внутриамниотического воспаления.

Таким образом, внутриамниотическая инфекция, микробная и/или вирусная инвазия вызывают перестройку иммунного гомеостаза матери и могут привести к неблагоприятным исходам беременности, таким как ПСВ [27].

В связи с этим периферические или амниотические иммунные биомаркеры в течение нескольких десятилетий оказывались в центре внимания многих научных работ, посвященных исследованию различных предикторов самопроизвольного прерывания беременности.

Прогностические маркеры ИЦН

На сегодняшний день основной задачей врачебного сообщества является прогнозирование патологического процесса, так как появление клинической симптоматики и диагностики того или иного осложнения, как правило, не всегда позволяет предотвратить неблагоприятный исход беременности. Только путем определения предикторов появляется возможность предотвратить развитие клинического состояния. Поиск возможных предикторов ИЦН как одной из причин возможного «неизбежного» выкидыша дал определенные результаты.

В первую очередь, согласно результатам литературного поиска, необходимо обратить внимание на результаты цервикометрии как общедоступного и достаточного информативного метода, позволяющего выявить укорочение шейки матки. Согласно современным клиническим рекомендациям необходимо проводить ультразвуковую цервикометрию пациенткам с ПСВ и преждевременными родами в анамнезе с 15–16 до 24 нед беременности с кратностью 1 раз в 1–2 нед [12]. Ультразвуковое измерение длины шейки матки в популяции пациенток, у которых ранее отмечены преждевременные роды, показало свою достаточную эффективность, так, укорочение более чем на 10% длины шейки матки с интервалом в 3 нед связано с повышенным риском прерывания беременности [31].

Исследование уровня цитокинов в сыворотке крови, амниотической жидкости и децидуальной ткани не рекомендуется в качестве рутинного исследования у пациенток с невынашиванием беременности и сопряжено с техническими трудностями [32]. Однако установлена прогностическая значимость ФНО- α в плазме крови в увеличении риска самопроизвольного прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием [32].

Ряд недавних исследований сосредоточен на изучении цитокинового баланса в цервикальной слизи, крови, амниотической полости у пациенток с ПСВ в связи с наличием «стерильного» внутриамниотического воспаления как еще одной причины ПСВ. Именно поэтому при ПСВ и ранних преждевременных родах, связанных с ИЦН, выявлен аномальный уровень секретлируемого ИЛ-8, который, что вероятно, способствует раннему созреванию шейки матки и инициирует начало родовой деятельности [33]. В вышеприведенном исследовании проанализировали уровень других иммунных биомаркеров (ИЛ-2 β , 6, 10, 1 β и ФНО- α) в сыворотке крови и амниотической жидкости у пациенток без клинических признаков хорионамионита, разделенных на

2 группы в зависимости от клинического фенотипа угрожающего ПСВ: группа с сокращениями матки и без сокращений, где самопроизвольное прерывание беременности связано с ИЦН. Все 6 амниотических иммунных биомаркеров (ИЛ-2 β , 6, 8, 10, 1 β и ФНО- α) имели связь с поздним выкидышем в группе пациенток с ИЦН, но только ИЛ-10, 8, 1 β и ФНО- α – в группе женщин, где ведущим клиническим признаком прерывания беременности стали схваткообразные боли. Однако только ИЛ-8 имел независимую ассоциацию с ПСВ у пациенток без сокращений, и только ФНО- α – у пациенток с маточными сокращениями [33].

В исследовании продемонстрировано повышение уровня ИЛ-8 в цервикальной слизи у пациенток с ИЦН, в качестве лечения которой использован акушерский пессарий, а также повышение уровня ИЛ-1 и 6 в цервикальной слизи у пациенток с ИЦН до 28 нед гестации на фоне нормальных значений данных биологических маркеров в периферической крови [34].

Другим возможным предиктором является повышение концентрации индуцированного гипоксией фактора HIF1 α в амниотической жидкости и экзосомальным HIF1 α у пациенток с ИЦН по сравнению с группой пациенток без данного гестационного осложнения. Кроме того, отмечена положительная корреляция с провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-1 α , 6 и ФНО- α , однако ИЛ-1 β не показал корреляции с амниотическим HIF1 α и экзосомальным HIF1 α [35].

В качестве потенциальных биомаркеров ПСВ изучены уровни циркулирующих плацентарных маркеров (прокинетицин-1, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 – sFlt-1, растворимый эндоглин и фактор роста плаценты – PlGF) у 981 беременной, у 50 из которых беременность закончилась ПСВ. Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение уровня sFlt-1 и PlGF связано со снижением риска выкидыша после коррективов на возраст, индекс массы тела, срок беременности, курение и артериальное давление, т.е. циркулирующие sFlt-1 и PlGF независимо связаны с риском позднего выкидыша [30].

Также известно, что NO может ингибировать сокращение миометрия, а развитие родовой деятельности связано с уменьшением его концентрации. Экспериментально повышенная продукция NO в матке мышей и крыс во время беременности снижалась в течение срока беременности [27].

Отдельно в качестве предикторов ПСВ и ранних преждевременных родов на протяжении последних лет рассматривается роль ММП, которые участвуют в разрыве плодных оболочек перед родами. Безусловно, достаточно интересно изучить их концентрацию в различных биологических средах при ПСВ, но удалось найти данные, касающиеся только ранних преждевременных родов. Повышенная концентрация матриксной металлопротеиназы-8 (ММП-8) в амниотической жидкости является известным предиктором внутриамниотического воспаления и инфекции. Установлена связь между уровнями ММП-8 в ротовой жидкости новорожденного, полученной сразу после рождения, и острым гистологическим хориоамнионитом при преждевременных родах [36]. Результаты метаанализа, который включал рандомизированные контролируемые исследования, проспективные, ретроспективные, когортные и тематические контролируемые исследования, показал, что ММП-8 в околоплодных водах в начале или середине III триместра достаточно информативна для прогнозирования риска преждевременных родов [37]. В то же время имеется исследование, указывающее на то, что полиморфизм генов *MMP 1-3* и *TIMP 2* не связан с преждевременным разрывом плодных оболочек и маточными сокращениями при преждевременных родах ранее или позже 32 нед [38].

Использование гормональных биомаркеров для прогнозирования ПСВ

Анализ уровней гормонов фетоплацентарного комплекса и изменений в их динамике у беременных с невынашиванием беременности в анамнезе показал влияние этих показателей на течение последующих беременностей. Женщины, у которых в анамнезе отмечены самопроизвольные выкидыши, имели значительно более медленные темпы повышения гормонов и отставание в количественных показателях, чем пациентки с неотягощенным акушерским анамнезом [34, 35]. Так, уровни эстрадиола оказались в 4,1 раза (76,0%) и в 2,89 раза (65,5%), прогестерона – на 67,4 и 68,4% соответственно ниже у женщин с невынашиванием беременности, впрочем, как и плацентарный лактоген, и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) [39, 40].

Известно, что прогестерон ингибирует высвобождение ФНО- α и NO, а также транскрипцию NF- κ B в макрофагах [39–41]. Недавно сообщалось, что прогестерон ослаблял локальные воспалительные реакции путем снижения числа Т-клеток, активированных децидуальных макрофагов и нейтрофилов в плаценте и шейке матки [25, 42].

В рандомизированном контролируемом исследовании указано, что у пациенток с низким уровнем прогестерона (<35 нмоль/л) вероятность выкидыша в 23 раза выше, чем у женщин с высоким уровнем прогестерона (\geq 35 нмоль/л; отношение шансов – ОШ 23,8; 95% доверительный интервал – ДИ 6,5–86,6; $p < 0,0001$) [43].

В более позднем исследовании, в котором сопоставлены данные 9 рандомизированных исследований, включающих 913 пациенток (322 беременные применяли дидрогестерон, 213 – микронизированный прогестерон и 378 беременных в контрольной группе), сообщалось, что частота выкидышей значительно ниже в группе перорального дидрогестерона, чем в контрольной группе (11,7% против 22,6%; ОШ 0,43; 95% ДИ 0,26–0,71; $p = 0,001$) [44].

Данные двух недавних систематических обзоров и метаанализов показали, что дидрогестерон может быть эффективно использован для предотвращения выкидыша у женщин с идиопатическим привычным невынашиванием беременности в анамнезе. При сопоставлении данных 3 исследований, включавших 509 пациенток, сообщалось, что частота выкидышей при приеме дидрогестерона ниже, чем в контрольной группе (10,5% против 23,5%; ОШ 0,29; 95% ДИ 0,13–0,65; абсолютное снижение частоты выкидышей на 13%) [45].

Метаанализ данных 10 испытаний и 1586 пациенток показал, что женщины, принимавшие прогестагены в I триместре и до 16 нед беременности, имели более низкий риск повторного выкидыша (относительный риск 0,72, 95% ДИ 0,53–0,97) и более высокую частоту живорождения (относительный риск 1,07, 95% ДИ 1,02–1,15) по сравнению с контролем/плацебо [46].

В качестве гормональных прогностических маркеров можно рассматривать, кроме сывороточного прогестерона и ХГЧ, уровень связанного с беременностью белка плазмы А (PAPP-A), эстрадиола и антигена рака 125 (CA-125) [47].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе 19 проспективных исследований, в которых оценивались различные биохимические маркеры с целью прогнозирования исхода угрожающего выкидыша, продемонстрированы следующие данные: для ХГЧ в сыворотке крови чувствительность 44% и специфичность 86%, для прогестерона данные показатели составили 30 и 86% соответственно, для эстрадиола – чувствительность 45%, специфичность 87%, для PAPP-A – чувствительность от 25 до 64% и высокая специфичность – от

88 до 94% [47]. Достаточно спорными являются результаты исследования в отношении СА-125 как предиктора благополучного исхода беременности. В 7 исследованиях с участием 648 женщин изучалась точность в прогнозировании ПСВ у женщин с угрозой выкидыша. Дальнейший анализ показал чувствительность 90% и специфичность 88% [47]. Следовательно, по представленным данным, сывороточный СА-125 является одним из возможных предикторов для прогнозирования исхода угрозы выкидыша. Известно, что децидуальная ткань продуцирует большое количество СА-125 на ранних сроках беременности, повышение данного маркера на более поздних сроках связано с отслойкой хориона во время выкидыша, что сопровождается выбросом СА-125 в кровотоки [47]. Минимальный уровень СА-125 в кровотоке пациентки с угрожающим самопроизвольным выкидышем позволит прогнозировать вероятность продолжения беременности [47–49].

С другой стороны, в некоторых исследованиях обнаружено, что риск аборта повышен у беременных женщин с более высоким уровнем СА-125 [50]. Другие не смогли обнаружить статистически значимой разницы в уровнях СА-125 при сравнении случаев самопроизвольного выкидыша со случаями сохраняющейся беременности [51].

Заключение

В качестве предикторов ПСВ могут быть использованы иммунологические маркеры (провоспалительные цитокины ИЛ-2β, 6, 8, 10, 1β и ФНО-α, обладающий высокой прогностической значимостью). Данные предикторы достаточно перспективно исследовать у пациенток группы риска по наличию внутриамниотической инфекции. Среди гормонов фетоплацентарного комплекса наибольшей прогностической значимостью обладает прогестерон, что подтверждается многими клиническими исследованиями. Приводятся достаточно спорные данные в отношении СА-125 как предиктора ПСВ. Помимо биохимических маркеров высокая прогностическая значимость характерна для цервикометрии как предиктора поздних потерь беременности.

Таким образом, обзор современных литературных источников показал, что изменение концентраций различных биологически активных веществ на местном и системном уровне (цервикальная слизь/амниотическая жидкость и сыворотка крови), а также результаты дополнительных методов исследования (цервикометрия) можно рассматривать в качестве предикторов ПСВ.

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. Каспарова А.Э., Вишнякова И.А., Шелудько В.С., Пелевина А.В. Поздний самопроизвольный выкидыш как причина критического состояния в акушерстве и гинекологии. Жизнеобеспечение при критических состояниях: Материалы Всероссийской конференции с международным участием. М.: Московское Конгрессное Бюро, 2019 [Kasparova AE, Vishnyakova IA, Shelud'ko VS, Pelevina AV. Pozdний samoproizvol'nyi vykidysh kak prichina kriticheskogo sostoianiiia v akusherstve i ginekologii. Zhizneobespechenie pri kriticheskikh sostoianiiakh: Materialy Vserossiiskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow: Moskovskoe Kongressnoe Byuro, 2019 (in Russian)].
2. Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: МЗ РФ, 2021 [Vykidysh (samoproizvol'nyi abort). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russian)].
3. Козловская Ю.С., Беспалова О.Н. Факторы риска самопроизвольных поздних выкидышей. Сборник трудов конференции Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2018». М.: МЕДИ экспо, 2018 [Kozlovskaya YuS, Bepalova ON. Faktory riska samoproizvol'nykh pozdnykh vykidyshei. Sbornik trudov konferentsii Vserossiiskii nauchno-obrazovatel'nyi forum "Mat' i Ditya – 2018". Moscow: MEDI ekspo, 2018 (in Russian)].
4. Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6 [Samigullina AE, Kushubekova AK. Analiz chastoty i struktury nevydashivaniia beremennosti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2018;6 (in Russian)].
5. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, et al. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):643-50. DOI:10.1016/j.ajog.2006.05.022
6. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo. Ed. GM Savel'eva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinskii. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
7. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2010 [Sidel'nikova VM, Suhikh GT. Nevynashivanie beremennosti: rukovodstvo dlia praktikuyushchikh vrachei. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo (MIA), 2010 (in Russian)].
8. Vink J, Feltovich H. Cervical etiology of spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):106-12. DOI:10.1016/j.siny.2015.12.009
9. Обоскалова Т.А., Щепетова М.С., Мартиросян С.В., и др. Клинико-анамнестические предикторы развития истмико-цервикальной недостаточности: ретроспективное когортное исследование. *Уральский медицинский журнал*. 2020;189(06):20-5 [Oboskalova TA, Shchetpova MS, Martirosyan SV, et al. Clinical-anamnestic predictors of cervical insufficiency development: retrospective cohort study. *Ural Medical Journal*. 2020;189(06):20-5 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2020.06.13
10. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(4):6-14 [Ailamazian EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Womans microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(4):6-14 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD6546-14
11. Ордианц И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019 [Ordians IM,

- Kogan EA. Puti preodoleniia privychnogo nevyvashivaniia. Sanogenez endometriia v profilaktike retsidiva vykidysha: vozmozhnosti sistemnoi enzimoterapii. Informatsionnyi biulleten'. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
12. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: МЗ РФ, 2021 [Istmiko-tservikal'naia nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 (in Russian)].
 13. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., и др. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Гинекология*. 2018;20(2):41-5 [Dobrohotova YuE, Borovkova EI, Zalesskaya SA, et al. Diagnosis and management patients with cervical insufficiency. *Gynecology*. 2018;20(2):41-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696
 14. Alves C, Rapp A. Spontaneous Abortion. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
 15. Гончарова М.А., Ципинов Р.С., Петров Ю.А. Невынашивание беременности при истмико-цервикальной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;6:150-2 [Goncharova MA, Cipinov RS, Petrov YuA. Nevynashivanie beremennosti pri istmiko-tservikal'noi nedostatochnosti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2018;6:150-2 (in Russian)].
 16. Жабченко И.А., Занько С.Н. Истмико-цервикальная недостаточность: классификация, этиопатогенез, диагностика, методы профилактики и коррекции. *Охрана материнства и детства*. 2020;35(1):64-77 [Zhabchenko IA, Zan'ko SN. Istmico-cervical insufficiency: classification, etiopathogenesis, diagnostics, prevention and correction methods. *Ohrana materinstva i detstva*. 2020;35(1):64-77 (in Russian)].
 17. Борщева А.А., Перцева Г.М., Алексеева Н.А. Истмико-цервикальная недостаточность в структуре причин невынашивания беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(1):34-40 [Borshcheva AA, Perceva GM, Alekseeva NA. Istmico-cervical insufficiency in the structure of the reasons for mortaring of pregnancy. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(1):34-40 (in Russian)]. DOI:10.21886/2219-8075-2020-11-1-34-40
 18. Кононенко И.С. Полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора В1 и матриксной металлопротеиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2020;19(3):50-8 [Kononenko IS. Genesis polymorphisms of transforming growth factor B1 and matrix metalloproteinase 9 as molecular and genetic predictors of isthmico-cervical insufficiency development in female patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2020;19(3):50-8 (in Russian)]. DOI:10.22263/2312-4156.2020.3.50
 19. Кононенко И.С., Жукова Н.П. Генетические предикторы истмико-цервикальной недостаточности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):29-34 [Kononenko IS, Zhukova NP. Genetic predictors of cervical incompetence. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(2):29-34 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20202002129
 20. Фотина Е.В., Закирова Р.Р., Алексеенкова М.В., Панина О.Б. Дисплазия соединительной ткани в генезе истмико-цервикальной недостаточности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(1):41-50 [Fotina EV, Zakirova RR, Alekseenkova MV, Panina OV. Connective tissue dysplasia in the genesis of cervical incompetence. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):41-50 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.131
 21. Шумкова П.В. Инфекционная патология влагалища и шейки матки при различных клинических вариантах поздних гестационных потерь. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская весна – 2019». М.: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); с. 456-7 [Shumkova PV. Infektsionnaia patologiia vlagalishcha i sheiki matki pri razlichnykh klinicheskikh variantakh pozdnykh gestatsionnykh poter'. Sbornik tezisov Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Meditsinskaia vesna – 2019». Moscow: Pervyi MГМУ im. I.M. Sechenova (Sechenovskii Universitet); p. 456-7 (in Russian)].
 22. Theis KR, Romero R, Motomura K, et al. Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinatal Med*. 2020;48(2):115-31.
 23. Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Антенатальные аспекты формирования репродуктивного здоровья. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(6):19-24 [Dudariva YuA, Gureva VA. Antenatal aspects of the formation of reproductive health. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(6):19-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201717619-24
 24. Андреева М.Д. Вопросы патогенеза и профилактики повторных репродуктивных потерь у пациенток с тромбофилией (материнская, фетальная): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016 [Andreeva MD. Voprosy patogeneza i profilaktiki povtornykh reproductivnykh poter' u patsientok s trombofiliei (materinskaya, fetal'naya): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2016 (in Russian)].
 25. Sun F, Wang S, Du M. Functional regulation of decidual macrophages during pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2021;143. DOI:10.1016/j.jri.2020.103264
 26. Тетруашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017;4(18):70-87 [Tetruashvili NK. Privychnyi vykidysh. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2017;4(18):70-87 (in Russian)].
 27. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol*. 2019;10:2317. DOI:10.3389/fimmu.2019.02317
 28. Хоперская О.В., Енькова Е.В., Атякшин Д.А. Оценка популяции децидуальных макрофагов у пациенток с неразвивающейся беременностью. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018;7(3):75-80 [Khoperskaya OV, En'kova EV, Atyakshin DA. Assessment of decidual macrophages population in patients with non-developing pregnancy. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(3):75-80 (in Russian)]. DOI:10.18499/2225-7357-2018-7-3-75-80
 29. Павлов О.В. Плацентарные макрофаги: фенотипические характеристики и функциональные особенности: дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 2016 [Pavlov OV. Platsentarnye makrofagi: fenotipicheskie kharakteristiki i funktsional'nye osobennosti: dis. ... d-ra boil. nauk. Saint Petersburg, 2016 (in Russian)].
 30. Co EC, Gormley M, Kapidzic M, et al. Maternal decidual macrophages inhibit NK cell killing of invasive cytotrophoblasts during human pregnancy. *Biol Reprod*. 2013;88(6):155. DOI:10.1095/biolreprod.112.099465
 31. Blanc J, Bretelle F. Predictive tools of preterm birth in asymptomatic high-risk pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1261-79 (in French)]. DOI:10.1016/j.jgyn.2016.09.009
 32. Recurrent pregnancy loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group, 2022.
 33. Meng L, Wang Z, Reilly M, et al. Amniotic immune biomarkers as risk factors in women with different symptoms of threatened late miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2020;83(5):13232. DOI:10.1111/aji.13232
 34. Колесник Н.Н. Динамика цервикальных концентраций провоспалительного цитокина-8 на фоне применения акушерского пессария. *Здоровье женщины*. 2016;108(2):65-7 [Kolesnic NN. Dynamics of cervical concentrations of proinflammatory interleukin-8 by obstetric pessarium. *Health of Women*. 2016;108(2):65-7 (in Russian)].
 35. Song JE, Park SJ, Lee KY, et al. Amniotic fluid HIF1 α and exosomal HIF1 α in cervical insufficiency patients with physical examination-indicated cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(14):2287-94. DOI:10.1080/14767058.2018.1432037

36. Choi SR, Kim T, Kim Y, et al. The Relationship between matrix metalloproteinase-8 in after birth oral fluid and acute histologic chorioamnionitis in preterm delivery. *Reprod Sci.* 2021;28(7):2023-8. DOI:10.1007/s43032-020-00448-4
37. Liu Y, Liu Y, Zhang R, et al. Early- or mid-trimester amniocentesis biomarkers for predicting preterm delivery: a meta-analysis. *Ann Med.* 2017;49(1):1-10. DOI:10.1080/07853890.2016.1211789
38. Lathouras K, Saso S, Tzafetas M, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases 1-3 and their inhibitor are not associated with premature labor. *Future Sci OA.* 2018;4(9):FSO332. DOI:10.4155/fsoa-2018-0047
39. Chao TC, Van Alten PJ, Greager JA, et al. Steroid sex hormones regulate the release of tumor necrosis factor by macrophages. *Cell Immunol.* 1995;160(1):43-9. DOI:10.1016/0008-8749(95)80007-6
40. Miller L, Hunt JS. Sex steroid hormones and macrophage function. *Life Sci.* 1996;59(1):1-14. DOI:10.1016/0024-3205(96)00122-1
41. Su L, Sun Y, Ma F, et al. Progesterone inhibits Toll-like receptor 4-mediated innate immune response in macrophages by suppressing NF-kappaB activation and enhancing SOCS1 expression. *Immunol Lett.* 2009;125(2):151-5. DOI:10.1016/j.imlet.2009.07.003
42. Arenas-Hernandez M, Romero R, Xu Y, et al. Effector and activated T cells induce preterm labor and birth that is prevented by treatment with progesterone. *J Immunol.* 2019;202(9):2585-608. DOI:10.4049/jimmunol.1801350
43. Siew JYS, Allen JC, Hui CYY, et al. The randomised controlled trial of micronised progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:319-24. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.07.028
44. Lee HJ, Park TC, Kim JH, et al. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2017;2017:3616875. DOI:10.1155/2017/3616875
45. Carp H. A Systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(6):422-30. DOI:10.3109/09513590.2015.1006618
46. Saccone G, Schoen C, Fransiak JM, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril.* 2017;107(2):430-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
47. Pillai RN, Konje JC, Tincello DG, et al. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016;22(2):228-39. DOI:10.1093/humupd/dmv054
48. Barooti E, Rashidi Fakari F, Darvish S, Tavakoly N. The comparison of CA125 levels in the normal pregnancy and threatened abortion. *J Obstet Gynecol Cancer Res.* 2022;7(3):226-9.
49. Eid M, Abdallah A. Cancer antigen 125 (CA-125) and serum progesterone as predictors of fate of threatened abortion: Case control study. *Evidence Based Women's Health Journal.* 2017;7:177-83. DOI:10.21608/EBWHJ.2018.5585
50. Tannirandorn Y, Sangsawang S, Manotaya S, et al. Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity. *Int J Obstet Gynecol.* 2003;81:263-6.
51. Azogui G, Yaronovski A, Zohar S, Ben-Shlomo I. CA-125 are elevated in viable pregnancies destined to be miscarried, a prospective longitudinal study. *Fertil Steril.* 1996;65(5):1059-61.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022

Эстетрол: новый эстрогенный компонент в составе комбинированных оральных контрацептивов

А.У. Хамадьянова✉, А.Х. Тухтабоев, В.А. Шафиева, Е.А. Колодяжная, Ю.Р. Мансурова,
А.А. Муратова, А.А. Андреева, Ю.А. Музафарова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Эстетрол (Е4) – стероидный гормон, который обнаружен в 1965 г. в моче беременных женщин. Е4 вырабатывается только во время беременности и попадает в материнский кровоток через плаценту. Его концентрация в материнской плазме человека увеличивается во время беременности, достигая максимума к концу беременности (≥ 1 нг/мл). Фармакологические свойства Е4 делают его полезным лекарственным средством для гормональной терапии и контрацепции. На сегодняшний день исследования II и III фазы показали многообещающие результаты с использованием комбинации 15 мг Е4/3 мг дроспиренона: этот комбинированный оральные контрацептив показал хороший эффект с нейтральным метаболическим действием. Тем не менее до сих пор очень мало известно о влиянии новой комбинации на молочную железу и костную ткань. Необходимо проведение дальнейших исследований для консолидации имеющихся данных и изучения возможных побочных эффектов при длительном применении Е4-содержащих комбинированных оральных контрацептивов по сравнению с известными этинилэстрадиол- и эстрадиолсодержащими комбинациями.

Ключевые слова: эстетрол, гормональная контрацепция, эстроген, гормональная терапия

Для цитирования: Хамадьянова А.У., Тухтабоев А.Х., Шафиева В.А., Колодяжная Е.А., Мансурова Ю.Р., Муратова А.А., Андреева А.А., Музафарова Ю.А. Эстетрол: новый эстрогенный компонент в составе комбинированных оральных контрацептивов. Гинекология. 2022;24(6):459–464. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201749
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Estetrol: a new estrogen component in combined oral contraceptives: A review

Aida U. Khamadyanova✉, Afzal H. Tuhtaboev, Venera A. Shafieva, Elena A. Kolodyazhnaya, Julia R. Mansurova, Aliya A. Muratova, Arina A. Andreeva, Julia A. Muzafarova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Estetrol (E4) is a steroid hormone found in the urine of pregnant women in 1965. E4 is produced only during pregnancy and enters the maternal bloodstream through the placenta. Its concentration in maternal human plasma increases during pregnancy, reaching a maximum by the end of pregnancy (≥ 1 ng/mL). The pharmacological properties of E4 make it a promising agent for hormonal therapy and contraception. To date, phase II and III studies have shown promising results with the combination of 15 mg of E4 and 3 mg of drospirenone: this combined oral contraceptive has shown a good effect with a neutral metabolic effect. However, evidence is scarce about the effect of the new combination on the breast and bone tissue. Further studies are needed to consolidate the available data and to investigate possible side effects of prolonged use of E4-containing combined oral contraceptives compared to known ethinylestradiol and estradiol-containing combinations.

Keywords: estetrol, hormonal contraception, estrogen, hormonal therapy

For citation: Khamadyanova AU, Tuhtaboev AH, Shafieva VA, Kolodyazhnaya EA, Mansurova JuR, Muratova AA, Andreeva AA, Muzafarova JuA. Estetrol: a new estrogen component in combined oral contraceptives: A review. Gynecology. 2022;24(6):459–464. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201749

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Хамадьянова Аида Ульфатовна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sagidullin12@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6197-195X

Тухтабоев Афзал Хусейнович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: tuhtaboevafzal@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3705-5692

Шафиева Венера Альбертовна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: shafiyeva1999@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9563-8856

Колодяжная Елена Андреевна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: elena_1_a@list.ru; ORCID: 0000-0001-5133-7293

Мансурова Юлия Ришатовна – ординатор каф. терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: yuliyayull@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4503-8200

Муратова Алия Аликовна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: muratova99@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0875-0693

Андреева Арина Андреевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: arina.andreeeva53@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5572-1663

Музафарова Юлия Азаматовна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: muzjulya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9855-3022

✉ **Aida U. Khamadyanova** – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: sagidullin12@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6197-195X

Afzal H. Tuhtaboev – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: tuhtaboevafzal@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3705-5692

Venera A. Shafieva – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: shafiyeva1999@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9563-8856

Elena A. Kolodyazhnaya – Resident, Bashkir State Medical University. E-mail: elena_1_a@list.ru; ORCID: 0000-0001-5133-7293

Julia R. Mansurova – Resident, Bashkir State Medical University. E-mail: yuliyayull@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4503-8200

Aliya A. Muratova – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: muratova99@bk.ru; ORCID: 0000-0003-0875-0693

Arina A. Andreeva – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: arina.andreeeva53@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5572-1663

Julia A. Muzafarova – Student, Bashkir State Medical University. E-mail: muzjulya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9855-3022

Введение

Эстетрол (Е4) – стероидный гормон, который обнаружен в 1965 г. в моче беременных женщин [1]. Е4 вырабатывается только во время беременности и попадает в материнский кровоток через плаценту [2]. Его концентрация в материнской плазме человека увеличивается во время беременности, достигая максимума к концу беременности (≥ 1 нг/мл). Имеются данные, что концентрация Е4 в плазме плода почти в 20 раз выше, чем в плазме матери во время родов [3]. В послеродовом периоде Е4 в крови женщины не определяется [4]. Важно отметить, что Е4 не вырабатывается у других видов млекопитающих, которые исследовались на сегодняшний день (мыши, крысы и кролики). Зависимость концентрации Е4 от состояния плода изучалась на протяжении многих лет, но корреляции не выявлено [4, 5]. В настоящее время физиологическая функция Е4 при беременности неизвестна.

Цель исследования – обобщение фактических знаний о Е4, а также о его применении с целью гормональной контрацепции.

Биосинтез и фармакологические свойства Е4

Химическая структура Е4: 15-гидроксиэстриол или эстра-1,3,5(10)-триен-3,15,16,17-тетрол, молекула имеет 4-ОН группы, поэтому получила название Е4.

Е4 синтезируется во время беременности из эстрадиола (Е2) и эстриола (Е3) путем гидроксирования ферментами печени плода: 15 α - и 16 α -гидроксилаза [2].

Е4 интенсивно метаболизируется и инактивируется гепатоцитами человека *in vitro*, продуцируя метаболиты путем прямой глюкуронизации D-кольца и прямого сульфатирования. Е4 в основном выводится с мочой и является конечным продуктом своего метаболического пути: нет вторичных реакций, которые могли бы продуцировать Е3, Е2 или эстрон (Е1) [6, 7].

Е4 умеренно связывается с белками плазмы крови человека (около 50%) и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПП) [8]. Он равномерно распределен между плазмой и клетками крови. Е4 имеет высокую биодоступность при пероральном приеме (90%) и длительный период полувыведения 28–32 ч, что примерно в 2 раза больше, чем у Е2 [6]. В отличие от Е2 Е4 не показал клинически значимого ингибирования или индуцированного взаимодействия с ферментами цитохрома Р450 или другими молекулами [8, 9].

В 1970 и 1980-х годах различные исследователи показали, что Е4 обладает более слабой эстрогенной активностью, чем Е2, Е3 и тамоксифен [3, 4]. Фактически исследования показывают, что Е4 имеет низкое и умеренное сродство как к рецепторам эстрогена человека α (ER α), так и к β (ER β) с 4/5-кратным предпочтением ER α [7]. Основываясь на этом относительно низком сродстве к рецепторам по сравнению с Е2, Е4 первоначально считался слабым эстрогеном [9, 10].

Недавние исследования показывают, что Е4 является эстрогеном с отличительным профилем активации ER α . Е4 активирует ядерные ER α , но при этом является антагонистом мембранных ER α в отличие от других эстрогенов [11–13]. Основываясь на фармакологическом профиле Е4, его можно классифицировать как первый природный эстроген с селективной активностью в тканях [14], что обеспечивает его уникальную двойную роль.

Влияние Е4 на ткани человеческого организма и в эксперименте

Е4 может воздействовать на различные ткани организма из-за его агонистической или антагонистической активности на ER.

В моделях крыс Е4 ведет себя как агонист эстрогена во всех исследованных тканях: в костях, миометрии, эндометрии и головном мозге, а также он показал эффективность в ингибировании овуляции путем снижения концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови [5, 15, 16]. Н. Coelingh Bennink и соавт. сообщили о положительном влиянии Е4 на костную ткань, вывод сделан на основе изучения следующих показателей: минеральная плотность кости, минерализация тел позвонков L_{III}–L_V, устойчивость к биомеханическим повреждениям, а также концентрация остеокальцина в сыворотке крови [15]. Нейропротекторная роль Е4 изучалась в нескольких исследованиях [16, 17]. Авторы отметили, что у овариоэктомированных крыс, получавших Е4, экспрессия аллопрегнанолона и β -эндорфина в сыворотке крови увеличена, а также индуцированы различные области головного мозга, такие как лобная кора, гиппокамп и гипофиз. Экспрессия нейростероидов снижалась при совместном приеме Е4 и Е2 [16, 17].

Е4 показал положительное влияние на сердечно-сосудистую систему за счет воздействия на мембранные ER α эндотелиальных клеток сосудов, что приводило к усилению синтеза оксида азота (NO) и расширению сосудов [5].

На опухолевую ткань молочной железы Е4 действует как антагонист эстрогена в присутствии Е2 [18, 19]. Эстроген-антагонистический эффект Е4 в молочной железе подтвержден в недавних исследованиях, в которых обнаружено, что Е4 уменьшает пролиферацию клеток рака молочной железы [18, 20–23]. Эти особенности свидетельствуют о том, что Е4 может применяться в качестве селективного модулятора рецепторов эстрогена, но с меньшим количеством побочных эффектов, чем тамоксифен (приливы, тошнота, гипертония, тромбоэмболические события, гиперплазия эндометрия) [21, 24, 25]. S. Jozan и соавт. в 2008 г. провели исследование, которые показали, что Е4 обладает слабой пролиферативной активностью на опухолевых клетках MCF-7 молочной железы [24] и, что удивительно, действует как антагонист эстрогена в модели раковых клеток молочной железы крыс, индуцированных диметилбензантраценом, в которых предотвращает развитие новых опухолей, а также стимулирует регрессию ранее существовавших [25, 26].

Указанные особенности дают возможность предположить, что Е4 может быть эффективным и безопасным препаратом, подходящим для гормональной терапии. Важной областью применения является гормональная контрацепция в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Новый метод комбинированной гормональной контрацепции с Е4

КОК традиционно содержат эстроген и прогестинный компонент. Эстрогены необходимы для стабилизации эндометрия, регулирования менструальных кровотечений, а также для снижения созревания и развития фолликулов. Наиболее часто используемым эстрогеном является этинилэстрадиол (ЭЭ) в различных комбинациях с прогестинами, но он оказывает влияние на функцию печени и эндотелия сосудов, что может приводить к редким случаям венозных или артериальных тромботических осложнений. С 2009 г. для уменьшения частоты развития побочных эффектов разработаны КОК, содержащие Е2. Е4 может представлять собой еще один допустимый вариант в качестве эстрогенного компонента КОК, с большим количеством преимуществ, которые связаны с его уникальным двойным воздействием на рецепторы.

Овуляция и контроль цикла

Способность E4 к ингибированию овуляции впервые изучена в доклинических моделях, затем последовали клинические исследования у женщин.

H. Coelingh Bennink и соавт. в 2008 г. изучали эффективность E4 в качестве ингибитора овуляции у крыс с регулярным циклом в сравнении с ЭЭ. Крысы разделены на 3 группы: крысы 1-й группы получали перорально 2 раза в день в течение 4 дней подряд E4 (0,03, 0,1, 0,3, 1,0 или 3,0 мг/кг), 2-й – ЭЭ (0,0003, 0,001, 0,003, 0,01 или 0,03 мг/кг), 3-я группа – контроль. Овуляция значительно ингибирована у крыс 1-й группы с дозой E4 0,3 мг/кг и выше, у крыс 2-й группы овуляция ингибировалась с дозой ЭЭ 0,03 мг/кг и выше. Во 2-м эксперименте E4 вводился в дозе 2,0 мг/кг 1 раз в день либо по 1,0 мг/кг 2 раза в день, 2-й вариант дозирования обеспечивал ингибирование овуляции в 100% случаев, в то время как 1-й вариант – только у 1/2 крыс. ЭЭ оказался в 18 раз мощнее, чем E4 [27].

Способность E4 подавлять выработку ЛГ и ФСГ изучалась у женщин в ранней постменопаузе. E4 показал сильный центральный ингибирующий дозозависимый эффект на ЛГ и ФСГ [28]. После однократного введения E4 наблюдалось явное дозозависимое ингибирование ЛГ и сильное снижение концентрации ФСГ в течение 48 ч после введения 100 мг E4 [6].

В одном из исследований II фазы оценивалась эффективность различных доз E4 в сочетании с левоноргестрелом (ЛНГ) и дроспиреноном (ДРСП) для подавления гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и овуляции у женщин в пременопаузе [29]. E4 в сочетании с ДРСП (5 или 10 мг E4 + 3 мг ДРСП) и с ЛНГ (5,10 или 20 мг E4 + 0,15 мг ЛНГ) в режиме 24/4 дня сравнивали с ЭЭ 20 мг + 3 мг ДРСП, препараты вводились в течение трех последовательных циклов. Наивысшее подавление активности яичников наблюдалось в группе 20 мг E4/ЛНГ и сопоставимо с ЭЭ/ДРСП. Овуляции во время циклов назначения терапии не отмечено ни в одной группе исследования, что свидетельствует об эффективности всех комбинаций E4. Кроме того, наблюдалось уменьшение толщины эндометрия во всех исследуемых группах. Первая овуляция произошла через 17 дней после последнего дня лечения в группах E4/ДРСП и через 21 день после окончания приема E4/ЛНГ и ЭЭ/ДРСП: этот период сопоставим с продолжительностью нормальной фолликулярной фазы, подтверждая адекватное подавление функции яичников во время терапии. Дозировка выше 10 мг/сут E4 в сочетании с ДРСП или ЛНГ является многообещающей и высокоэффективной комбинацией для контрацепции [29].

Другое исследование II фазы направлено на оценку характера кровотечений и контроль цикла при приеме E4, содержащих КОК, в режиме дозирования 24/4 дня, в качестве эталона выбрана комбинация эстрадиола валериат (E2B)/диеногест (ДНГ) [30]. Приемлемость препаратов, содержащих E4 15 и 20 мг/ДРСП 3 мг, E4 20 мг/ЛНГ 0,15 мг и E2B/ДНГ, сравнивали после 6 циклов терапии. Частота внеплановых кровотечений/кровянистых выделений оказалась ниже в группах E4/ДРСП по сравнению с другими исследуемыми группами: к 6-му циклу частота варьировалась от 33,8% в группе 15 мг E4/ДРСП до 47,8% в группе E2B/ДНГ, с увеличением интенсивности незапланированных кровотечений с течением времени в группе E2B/ДНГ. В группе E4/ДРСП частота кровотечения отмены составляла от 3,5% (15 мг E4) до 3,8% (20 мг E4) в 6-м цикле. В группах E4/ЛНГ – 14,0–19,5%, E2B/ДНГ – 27,1%. Только 8,9% в группе испытуемых, принимавших 15 мг E4/ДРСП, прекратили терапию преждевременно. В заключение показано, что комбинация 15 мг

E4/ДРСП является наиболее эффективной с точки зрения характера кровотечений и контроля цикла по сравнению с другими исследованными комбинациями [30]. Наибольшая доля удовлетворенности лечением зарегистрирована в группе 15 мг E4/ДРСП (73,1%). Самочувствие пациентов в группе, принимавшей E4/ДРСП, статистически значимо лучше, чем у пациентов, принимавших E4/ЛНГ, кроме того, прием 15 мг E4/ДРСП не вызывает прибавки в массу тела и способствует хорошему контролю массы тела, так, 36,7% женщин отметили снижение массы тела на 2 кг и более после 6 мес лечения [31].

После описанных исследований по определению приемлемой дозы E4 проведены клинические исследования III фазы с использованием комбинации 15 мг E4/3 мг ДРСП. На сегодняшний день доступно два исследования, включающих в общей сложности 3400 женщин, которые наблюдались в течение 13 циклов. Первое исследование включало 1864 женщины в возрасте от 16 до 50 лет из Северной Америки. Индекс Перля (ИП) в этой популяции составлял 2,65 у женщин в возрасте от 16 до 35 лет (54% нежелательных беременностей произошло из-за неэффективности метода), скорректированный ИП в группе составил 1,43 [32]. Во втором исследовании, включавшем 1553 женщины из Европы и России в возрасте от 18 до 50 лет, скорректированный ИП составил 0,47 у женщин в возрасте от 18 до 35 лет и 0,41 во всей исследуемой группе. Менструации наступали в срок у 91,9–94% женщин и оставались стабильными на протяжении всего срока исследования со средней продолжительностью от 4 до 5 дней. Незапланированные кровотечения и/или эпизоды кровянистых выделений после 1-го цикла наблюдались у 19,2% женщин и снижались до 12,8% в 11-м цикле. У 71,8% женщин кровянистые выделения являлись скудными, у 22,7% – обильными, и у 5,4% скудные кровянистые выделения сочетались с обильными [32]. В целом КОК, содержащий 15 мг E4/3 мг ДРСП, признан эффективным методом контрацепции для предотвращения нежелательной беременности с удовлетворительным контролем характера кровотечений.

Гемостатический эффект

Исторически КОК, содержащие ЭЭ, продемонстрировали свою безопасность и эффективность, однако их влияние на функцию печени и эндотелия сосудов может приводить к тромботическим осложнениям, что ограничивает их применение у определенных категорий пациентов. Применение андрогенных прогестинов и замена ЭЭ на E2 могут модулировать и снижать этот риск [33, 34]. Гемостатические параметры E4 изучались *in vitro* и *in vivo*.

В исследовании *in vitro* на эндотелиальных клетках почечных вен человека изучалось влияние E4 на фибринолитическую систему, а также оценивалось его влияние на способность эндотелиальных клеток к миграции [35]. Экспрессия ингибитора активатора плазминогена 1, урокиназного активатора плазминогена и тканевого активатора плазминогена увеличивалась в зависимости от дозы E4, хотя E4 оказался менее эффективным, чем эквивалентные количества E2. Кроме того, способность эндотелиальных клеток к миграции увеличена при использовании E4. Таким образом, авторы сделали вывод, что E4 может регулировать фибринолитическую белковую систему в эндотелиальных клетках [35].

Влияние E4 на процесс тромбообразования в артериях и венах также изучалось на моделях мышей. E4 увеличивал время кровотечения из хвоста мыши, снижал вероятность как артериального, так и венозного тромбоза, а также

острой тромбозомболии. Исследование адгезии *ex vivo*, проведенное в цельной крови в условиях артериального потока на коллагеновой матрице, показало, что терапия Е4 снижает адгезию тромбоцитов [12].

С. Kluff и соавт. оценивали эффекты 3 мг ДРСП в комбинации с 5 или 10 мг Е4 по сравнению с препаратом, содержащим 20 мг ЭЭ/3 мг ДРСП. В течение 3 мес препараты, содержащие Е4, оказывали гораздо меньшее воздействие. Обе комбинации Е4 снижали уровень D-димера без влияния на антитромбин, активность протеина S и активированного протеина C, а комбинация 5 мг Е4/ДРСП также уменьшала фрагмент протромбина 1+2 [36].

Кроме того, J. Douxfils и соавт. продемонстрировали, что после 6 мес терапии 15 мг Е4/3 мг ДРСП наблюдались аналогичные или меньшие изменения параметров прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитиков по сравнению с терапией ЭЭ/ЛНГ, в то время как отличия от ЭЭ/ДРСП оказались более выражены [37].

Влияние Е4 на метаболические параметры и сосудистую стенку

Одним из самых ранних этапов развития атеросклероза является эндотелиальная дисфункция, вызванная повреждением эндотелия. Это приводит к снижению высвобождения NO, а также к увеличению выработки эндотелина-1. Хотя эндотелиальная дисфункция возникает на ранних стадиях атеросклеротического процесса, она продолжается на протяжении всего заболевания. Вторым серьезным последствием повреждения эндотелия является воспалительная инфильтрация сосудистой стенки, что вызывает окисление и накопление липопротеинов низкой плотности. Все это приводит к замыканию порочного круга и формированию атеромы [38].

Известно, что эстрогены обладают ангиопротекторным действием, которое четко продемонстрировано на животных моделях ранней атеромы: показано, что Е2 предотвращает отложение жировых полос у обезьян, кроликов и мышей [39]. Эстрогены обладают общим кардиопротекторным действием: предотвращают развитие атеросклероза [40, 41], снижают гипертензивные последствия овариэктомии [42], улучшают эластичность артериальной стенки [43], увеличивают выработку NO [44], ускоряют репаративные процессы в эндотелии [45], предотвращают посттравматическую гиперплазию интимы сосудов [46].

Е4 продемонстрировал аналогичное ангиопротекторное действие у мышей благодаря связыванию с ER α [47–49]. Кроме того, он положительно влияет на метаболические параметры. Исследование, проведенное у женщин в постменопаузе, получавших различные дозы Е4 (2, 10, 20 или 40 мг) в течение 28 дней, показало снижение концентрации липопротеинов низкой плотности и увеличение липопротеинов высокой плотности при отсутствии изменения уровня триглицеридов; все эффекты дозозависимы [50].

Комбинации Е4 с различными прогестинами изучались для оценки их метаболических эффектов с учетом использования новых КОК. М. Mawet и соавт. провели исследование по определению наиболее оптимальной дозы Е4 в составе КОК у здоровых женщин с нормальной овуляцией в возрасте 18–35 лет. Авторы сформировали 6 групп женщин, которые применяли Е4 в различных комбинациях на протяжении трех последовательных циклов в режиме 24/4 дня: 5 или 10 мг Е4/3 мг ДРСП; 5, 10 или 20 мг Е4/0,15 мг ЛНГ; 0,02 мг ЭЭ/3 мг ДРСП [51]. Е4-содержащие КОК оказывали незначительное влияние на липопротеины и триглицериды по сравнению с группой ЭЭ/ДРСП [51]. С. Klipping и соавт.

опубликовали аналогичные результаты [52]. Комбинация 15 мг Е4 и 3 мг ДРСП оказывала минимальное влияние на липидный профиль. Наиболее значимое влияние оказывалось на триглицериды, которые увеличивались на 24% после проведения лечения; однако их увеличение оказалось меньше по сравнению с ЭЭ/ЛНГ (+28%) и ЭЭ/ДРСП (+65,5%) [52].

Таким образом, результаты исследований II фазы показывают, что комбинация Е4/ДРСП нейтральна по отношению к параметрам липидного спектра.

Исследования III фазы позволят расширить взгляд на данную проблему, предоставив данные в более значимой популяции.

Влияние Е4 на функцию печени

Е4-содержащие КОК оказывают ограниченное влияние на функцию печени. ГСПГ является белком-носителем, вырабатываемым в печени. Его функция заключается в связывании эстрогенов и тестостерона, его концентрация в крови может быть маркером для оценки стероидного воздействия на печень. ГСПГ также может быть использован для оценки риска возникновения венозного тромбоза [53, 54]. В целом эстрогены могут вызывать дозозависимое увеличение уровня ГСПГ, в то время как прогестины вызывают снижение уровня ГСПГ в зависимости от типа и дозы используемого компонента.

Концентрация ГСПГ в плазме крови снижалась при приеме Е4 (5,10 или 20 мг)/ЛНГ, в то время как прием Е4 (5 или 10 мг)/ДРСП вызывал незначительное дозозависимое увеличение концентрации ГСПГ (+7,9–44,5%), что значительно ниже, чем при приеме ЭЭ/ДРСП [51]. Другие исследования также подтвердили незначительное влияние Е4/ДРСП на синтез ГСПГ [36, 37]. Изучены и другие белки печени. Концентрация С-реактивного белка, глобулина, связывающего кортизол, тироксинсвязывающего глобулина и церулоплазмينا изменялась незначительно при терапии Е4/ДРСП [51, 52], что подтверждает слабое влияние Е4 на печень, в том числе при сочетании с антиандрогенными прогестинами.

Влияние Е4-содержащих КОК на костную ткань и молочные железы

Исследования, касаемые изучения влияния новых КОК, содержащих Е4, на костную ткань и молочные железы, все еще ограничены. На сегодняшний день имеются некоторые данные о том, что Е4 предотвращает потерю костной ткани [15, 55], однако оценка влияния Е4-содержащих КОК на костную ткань проводилось лишь в одном исследовании М. Mawet и соавт. [51]. Баланс между резорбцией и формированием костной ткани поддерживает регуляцию минеральной плотности кости. Авторы не обнаружили дисбаланса в сывороточном остеокальцине (маркер остеогенеза) и в С-концевом телопептиде коллагена 1-го типа (маркер костной резорбции) на фоне терапии Е4/ДРСП, Е4/ЛНГ и ЭЭ/ДРСП. Эти данные могут свидетельствовать о положительном влиянии на метаболизм костной ткани у молодых женщин [51].

Точно так же имеется мало информации о влиянии комбинации Е4/ДРСП на молочные железы. Недавно проведено исследование на модели рака молочной железы [56]. Авторами показано, что Е4 в отдельности и в сочетании с ДРСП не способствует ни развитию рака молочной железы, ни метастатическому распространению в трех различных моделях рака молочной железы при использовании в терапевтической дозе с целью гормональной терапии или контрацепции [56]. Результаты этого исследования могут свидетельствовать о том, что использование Е4 с целью

контрацепции может еще больше снижать и без того минимально возможное влияние других гормональных контрацептивов на риск развития рака молочной железы. Тем не менее в настоящее время экстраполировать клинические данные по этому вопросу не представляется возможным.

Заключение

Фармакологические свойства E4 делают его полезным лекарственным средством для гормональной терапии и контрацепции. На сегодняшний день исследования II и III фазы показали многообещающие результаты с использованием комбинации 15 мг E4/3 мг ДРСП: этот КОК показал хороший контрацептивный эффект и контроль менструального цикла с нейтральным метаболическим действием. Тем не менее до сих пор очень мало известно о влиянии новой комбинации на молочную железу и костную ткань. Необходимо проведение дальнейших исследований для консолидации имеющихся данных и изучения возможных побочных эффектов при длительном применении E4-содержащих КОК по сравнению с известными ЭЭ- и E2-содержащими комбинациями.

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. Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Литература/References

- Hagen AA, Barr M, Diczfalusy E. Metabolism of 17-beta-oestradiol-4-14-c in early infancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1965;49:207-20.
- Schwens J, Eriksson G, Diczfalusy E. 15alpha-hydroxylation: a new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. *Biochim Biophys Acta*. 1965;100:313-6. DOI:10.1016/0304-4165(65)90464-2
- Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric*. 2008;11(1):69-72. DOI:10.1080/13697130802056321
- Kundu N, Wachs M, Iverson GB, Petersen LP. Comparison of serum unconjugated estradiol and estetrol in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1981;58(3):276-81.
- Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2009;114(1-2):85-9. DOI:10.1016/j.jsbmb.2008.12.013
- Visser M, Holinka CF, Coelingh Bennink HJ. First human exposure to exogenous single-dose oral estetrol in early postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11(1):31-40. DOI:10.1080/13697130802056511
- Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008;11(1):64-8. DOI:10.1080/13697130802050340
- Hammond GL, Hogeveen KN, Visser M, Coelingh Bennink HJ. Estetrol does not bind sex hormone binding globulin or increase its production by human HepG2 cells. *Climacteric*. 2008;11(1):41-6. DOI:10.1080/13697130701851814
- Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. *Climacteric*. 2008;11(1):47-58. DOI:10.1080/13697130802073425
- Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. *Climacteric*. 2008;11(1):15-21. DOI:10.1080/13697130701822807
- Abot A, Fontaine C, Buscato M, et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med*. 2014;6(10):1328-46. DOI:10.15252/emmm.201404112
- Valéra MC, Noirrit-Esclassan E, Dupuis M, et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;477:132-9. DOI:10.1016/j.mce.2018.06.010
- Benoit T, Valera MC, Fontaine C, et al. Estetrol, a Fetal Selective Estrogen Receptor Modulator, Acts on the Vagina of Mice through Nuclear Estrogen Receptor α Activation. *Am J Pathol*. 2017;187(11):2499-507. DOI:10.1016/j.ajpath.2017.07.013
- Foidart JM, Gaspard U, Pequeux C, et al. Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels. Unique Vascular Benefits of Estetrol, a Native Fetal Estrogen with Specific Actions in Tissues (NEST). Springer: Cham, Switzerland, 2019; p 169-95.
- Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric*. 2008;11(1):2-14. DOI:10.1080/13697130701798692
- Pluchino N, Drakopoulos P, Casarosa E, et al. Effect of estetrol on Beta-Endorphin level in female rats. *Steroids*. 2015;95:104-10. DOI:10.1016/j.steroids.2015.01.003
- Pluchino N, Santoro AN, Casarosa E, et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:285-90. DOI:10.1016/j.jsbmb.2014.04.011
- Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:80. DOI:10.3389/fendo.2014.00080
- Gérard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-14-0549
- Singer CF, Bennink HJ, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis*. 2014;35(11):2447-51. DOI:10.1093/carcin/bgu144
- Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(6):1833-42. DOI:10.1007/s00432-020-03472-8
- Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
- Liu S, Ruan X, Schultz S, et al. Oestetrol stimulates proliferation and oestrogen receptor expression in breast cancer cell lines: comparison of four oestrogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(1):29-35. DOI:10.3109/13625187.2014.951997
- Jozan S, Kreitmann B, Bayard F. Different effects of oestradiol, oestriol, oestetrol and of oestrone on human breast cancer cells (MCF-7) in long term tissue culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1981;98(1):73-80. DOI:10.1530/acta.0.0980073
- Coelingh Bennink HJT, Singer C, Simoncini T, et al. Estetrol, a pregnancy-specific human steroid, prevents and suppresses

- mammary tumor growth in a rat model. *Climacteric*. 2008;11(1):29. DOI:10.1080/13697130802040325
26. Visser M, Kloosterboer HJ, Bennink HJ. Estetrol prevents and suppresses mammary tumors induced by DMBA in a rat model. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2012;9(1):95-103. DOI:10.1515/hmbci-2012-0015
27. Coelingh Bennink HJ, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF. Ovulation inhibition by estetrol in an in vivo model. *Contraception*. 2008;77(3):186-90. DOI:10.1016/j.contraception.2007.11.014
28. Visser M, Coelingh Bennink HJT. Estetrol, the new natural estrogen for clinical use in women. *Ref Gynecol Obstet*. 2011;14:427-32.
29. Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):476-89. DOI:10.3109/13625187.2015.1074675
30. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016;94(4):366-73. DOI:10.1016/j.contraception.2016.04.015
31. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(4):260-7. DOI:10.1080/13625187.2017.1336532
32. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222-8. DOI:10.1016/j.contraception.2021.05.002
33. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:5298. DOI:10.1136/bmj.f5298
34. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1129-44. DOI:10.1080/17512433.2017.1356718
35. Montt-Guevara MM, Palla G, Spina S, et al. Regulatory effects of estetrol on the endothelial plasminogen pathway and endothelial cell migration. *Maturitas*. 2017;99:1-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2017.02.005
36. Klufft C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-7. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.018
37. Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. *Contraception*. 2020;102(6):396-402. DOI:10.1016/j.contraception.2020.08.015
38. Rahman MS, Woollard K. Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:121-44. DOI:10.1007/978-3-319-57613-8_7
39. Arnal JF, Scarabin PY, Trémollières F, et al. Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol*. 2007;18(5):554-60. DOI:10.1097/MOL.0b013e3282ef3bca
40. Hodgins JB, Kregel JH, Reddick RL, et al. Estrogen receptor alpha is a major mediator of 17beta-estradiol's atheroprotective effects on lesion size in Apoe^{-/-} mice. *J Clin Invest*. 2001;107(3):333-40. DOI:10.1172/JCI11320
41. Billon-Galés A, Fontaine C, Douin-Echinard V, et al. Endothelial estrogen receptor-alpha plays a crucial role in the atheroprotective action of 17beta-estradiol in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. *Circulation*. 2009;120(25):2567-76. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898445
42. Pollow DP Jr, Romero-Aleshire MJ, Sanchez JN, et al. ANG II-induced hypertension in the VCD mouse model of menopause is prevented by estrogen replacement during perimenopause. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(12):1546-52. DOI:10.1152/ajpregu.00170.2015
43. Tarhouni K, Freidja ML, Guihot AL, et al. Role of estrogens and age in flow-mediated outward remodeling of rat mesenteric resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(4):504-14. DOI:10.1152/ajpheart.00986.2013
44. Darblade B, Pendaries C, Krust A, et al. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the alpha-, but not beta-, estrogen receptor. *Circ Res*. 2002;90(4):413-9. DOI:10.1161/hh0402.105096
45. Brouchet L, Krust A, Dupont S, et al. Estradiol accelerates reendothelialization in mouse carotid artery through estrogen receptor-alpha but not estrogen receptor-beta. *Circulation*. 2001;103(3):423-8. DOI:10.1161/01.cir.103.3.423
46. Smirnova NE, Fontaine C, Buscato M, et al. The Activation Function-1 of Estrogen Receptor Alpha Prevents Arterial Neointima Development Through a Direct Effect on Smooth Muscle Cells. *Circ Res*. 2015;117(9):770-8. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.306416
47. Guivarc'h E, Buscato M, Guihot AL, et al. Predominant Role of Nuclear Versus Membrane Estrogen Receptor α in Arterial Protection: Implications for Estrogen Receptor α Modulation in Cardiovascular Prevention/Safety. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):e008950. DOI:10.1161/JAHA.118.008950
48. Hilgers RH, Oparil S, Wouters W, Coelingh Bennink HJ. Vasorelaxing effects of estetrol in rat arteries. *J Endocrinol*. 2012;215(1):97-106. DOI:10.1530/JOE-12-0009
49. Montt-Guevara MM, Giretti MS, Russo E, et al. Estetrol Modulates Endothelial Nitric Oxide Synthesis in Human Endothelial Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:111. DOI:10.3389/fendo.2015.00111
50. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacokinetics of the fetal estrogen estetrol in a multiple-rising-dose study in postmenopausal women. *Climacteric*. 2017;20(3):285-9. DOI:10.1080/13697137.2017.1291608
51. Mawet M, Maillard C, Klipping C, et al. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2015;20(6):463-75. DOI:10.3109/13625187.2015.1068934
52. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021;103(4):213-21. DOI:10.1016/j.contraception.2021.01.001
53. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):992-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04720.x
54. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(6):482-90.
55. Coelingh Bennink HJT, Verhoeven C, Zimmerman Y, et al. Pharmacodynamic effects of the fetal estrogen estetrol in postmenopausal women: results from a multiple-rising-dose study. *Menopause*. 2017;24(6):677-85. DOI:10.1097/GME.0000000000000823
56. Gallez A, Blacher S, Maquoi E, et al. Estetrol Combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2486. DOI:10.3390/cancers13102486

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме

М.Р. Оразов^{✉1}, Е.С. Силантьева², В.Е. Радзинский¹, Л.М. Михалева³, Е.А. Хрипач⁴, Е.Д. Долгов¹

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

²ГК «Мать и дитя», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁴Многопрофильный медицинский центр «ДЕКА Medical», Москва, Россия

Аннотация

Лечение генитоуринарного менопаузального синдрома в реальной клинической практике имеет ряд ограничений: наличие противопоказаний к местной гормональной терапии препаратами эстрогена, которая в настоящее время признана «золотым стандартом» лечения вульвовагинальной атрофии (ВВА), страх перед системным действием эстрогенов при их топическом применении или/и канцерофобия, а также недостаточная приверженность пациенток использованию интравагинальных средств. В этой связи актуален поиск альтернативных неинвазивных или минимально инвазивных методов терапии, преимущественно негормональных. Выполнен поиск научной литературы в базах данных PubMed, CochraneLibrary, Science Direct, ELibrary по ключевым словам CO₂-laser/CO₂-лазер, Er:YAG-laser/эрбиевый лазер, vulvovaginal atrophy/вульвовагинальная атрофия, genitourinary syndrome of menopause/генитоуринарный менопаузальный синдром, treatment/лечение, postmenopausal age/постменопаузальный возраст за 2012–2022 гг. Ремоделирующая микроаблятивная лазерная терапия с использованием углекислого газа (CO₂) – перспективный метод для лечения ВВА, действующий патогенетически и симптоматически. Использование CO₂-лазера при ВВА позволяет не просто купировать симптомы, но и улучшить состояние слизистой оболочки влагалища путем усиления регенерации, восстановления вагинального pH. Однако перед введением метода в широкую клиническую практику необходимы доказательства эффективности и долгосрочной безопасности метода, полученные в исследованиях высокого качества.

Цель. Выполнить анализ и обобщить полученные к настоящему времени доказательные и экспериментальные данные об эффективности и безопасности лазерной терапии ВВА и генитоуринарного менопаузального синдрома.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, перименопауза, постменопауза, терапия, ремоделирующая лазерная терапия, CO₂-лазер, эрбиевый лазер, обзор

Для цитирования: Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Хрипач Е.А., Долгов Е.Д. Эффективность лазерной ремоделирующей терапии при генитоуринарном менопаузальном синдроме. Гинекология. 2022;24(6):465–470. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201897

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Efficacy of laser remodeling in the genitourinary syndrome of menopause: A review

Mekan R. Orazov^{✉1}, Elena S. Silantyeva², Viktor E. Radzinsky¹, Liudmila M. Mikhaleva³, Elizaveta A. Khripach⁴, Evgeny D. Dolgov¹

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

²GC "Mother and Child", Moscow, Russia;

³Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;

⁴Multidisciplinary Medical Center "DEKA Medical", Moscow, Russia

Abstract

The real-world treatment of genitourinary syndrome of menopause has several limitations: contraindications to topical estrogen therapy, which is currently recognized as the "gold standard" treatment for vulvovaginal atrophy (VVA), fear of the systemic effects of topical estrogens or/and carcinophobia, and poor compliance of patients to intravaginal agents. Therefore, there is an unmet need for alternative noninvasive or minimally invasive therapies, mostly non-hormonal. A PubMed, Cochrane Library, Science Direct, and ELibrary databases were searched for the keywords CO₂-laser, Er:YAG-laser, vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, treatment, postmenopausal age for 2012–2022. Remodeling microablative laser therapy using carbon dioxide (CO₂) is a promising method for treating VVA, acting pathogenetically and symptomatically. CO₂ laser relieves VVA symptoms and improves the condition of the vaginal mucosa by enhancing regeneration and restoring vaginal pH. However, evidence of the efficacy and long-term safety of the method, obtained in high-quality studies, is needed before the method can be introduced into widespread clinical practice. Aim. To analyze and summarize the evidence-based and experimental data on the efficacy and safety of laser therapy for VVA and genitourinary syndrome of menopause.

Keywords: vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, perimenopause, postmenopause, therapy, remodeling laser therapy, CO₂ laser, erbium laser, review

For citation: Orazov MR, Silantyeva ES, Radzinsky VE, Mikhaleva LM, Khripach EA, Dolgov ED. Efficacy of laser remodeling in the genitourinary syndrome of menopause: A review. Gynecology. 2022;24(6):465–470. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201897

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, врач – акушер-гинеколог, врач-физиотерапевт Клинического госпиталя «Лапино-1» ГК «Мать и дитя». ORCID: 0000-0002-7667-3231

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Elena S. Silantyeva – D. Sci. (Med.), GC "Mother and Child". ORCID: 0000-0002-7667-3231

Введение

Распространенность генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС) в постменопаузе превышает 50%, а по некоторым данным, 80% женщин в постменопаузальном периоде имеют хотя бы один симптом ГУМС [1–3]. Многие пациентки и некоторые врачи относятся к вульвовагинальной атрофии (ВВА) как к естественному процессу старения, недооценивают опасность этого состояния и не получают/не назначают лечение [4–6]. Согласно результатам анкетирования врачей 62% из них говорят о ВВА с пациентками в постменопаузе, но только 7–10% активно инициируют такую беседу [7]. Без терапии симптомы ГУМС неизбежно прогрессируют, но лечение получает критически малая часть больных. Однако даже при назначении терапии предписанной схемы придерживаются менее 1/2 пациенток [7, 8]. Так, S. Kingsberg и соавт. [8] выяснили, что назначенное лечение ВВА (местные эстрогены или селективные модуляторы рецепторов эстрогена системного действия) получают только 7% женщин 45–90 лет (средний возраст – 58 лет, n=1858).

Проблема внутри проблемы – ведение больных раком молочной железы (РМЖ): в этой группе пациенток ГУМС не только ухудшает показатели качества жизни, но и является дополнительным побочным эффектом адъювантной терапии [9, 10]. У пациенток с РМЖ симптомы ВВА выражены сильнее, появляются в более молодом возрасте, что еще больше снижает качество жизни [9].

С учетом существующих ограничений в терапии ГУМС необходимо предложить альтернативные методы лечения тем женщинам, которые имеют противопоказания к использованию гормональных средств или отказываются от них.

Материалы и методы

Мы выполнили поиск научной литературы в базах данных PubMed, CochraneLibrary, Science Direct, ELibrary по ключевым словам CO₂-laser/CO₂-лазер, Er:YAG-laser/эрбиевый лазер, vulvovaginal atrophy/вульвовагинальная атрофия, genitourinary syndrome of menopause/генитоуринарный менопаузальный синдром, treatment/лечение, postmenopausal age/постменопаузальный возраст за 2012–2022 гг.

Лазерные устройства передают в ткани или создают в них тепловую энергию, вызывая контролируемое ограниченное конкретным участком повышение температуры до 45–50°C – супрафизиологического уровня, достаточного для начала реакции теплового шока (Heat shock reaction – HSR). Под действием HSR изменяется клеточный метаболизм и возрастает экспрессия особых белков теплового шока (Heat shock proteins – HSP). Эти изменения имеют преходящий характер. Следует отметить, что синтез HSP увеличивается при многих видах стрессового воздействия: в небольшом количестве они всегда присутствуют в тканях

(около 2%), но под влиянием стрессовых факторов (например, при тепловом воздействии) их доля повышается до 20% [11, 12].

В условиях эксперимента продемонстрировано, что HSP (например, HSP70 или HSP47, продукция которых активно нарастает после воздействия лазера) могут усиливать экспрессию ряда цитокинов, факторов роста и других биоактивных веществ. Например, при повышении синтеза HSP усиливается экспрессия трансформирующего фактора роста β , который относят к ключевым стимуляторам образования фибробластов. Последние непосредственно производят коллаген и внеклеточный матрикс [11, 12]. HSP активно связываются с денатурированными белками и поддерживают их в состоянии, способном к последующему восстановлению [12]. Один из HSP, необходимый для ранних стадий биосинтеза коллагена, – HSP47 – может связываться с мономерными белками и способствовать их объединению в сборки белковых молекул более высокой структуры, которые отличаются повышенной стабильностью в сравнении с мономерными структурами пептидов [12, 13]. Эти процессы, происходящие на ультраструктурном уровне, лежат в основе терапевтического действия лазерных установок при лечении женщин с ГУМС.

В настоящее время лазеротерапию широко применяют в медицине, главным образом в дерматологии, для лечения поражений кожи, удаления гипертрофических и келоидных рубцов, для шлифовки и ремоделирования кожи у пациентов с возрастными изменениями [11]. В гинекологии для лечения ГУМС используют фракционный микроаблятивный CO₂-лазер и неаблятивный фототермический эрбиевый лазер (Er:YAG). Фракционный CO₂-лазер был представлен медицинскому сообществу в 2014 г. S. Salvatore и N. Zerbinati и соавт. (2015 г.) [14, 15], которые в исследованиях с гистологическим контролем подтвердили эффективность карбонового лазера в ремоделировании ткани вульвовагинальной зоны и уменьшение симптоматики у пациенток с ВВА.

Первая публикация о терапевтических возможностях эрбиевого лазера датирована 2015 г. Z. Vizintin и соавт. [16] описали неинвазивную технологию, основанную на воздействии тепловой энергии, которая стимулирует ремоделирование соединительной ткани и неоколлагеногенез за счет гипертермии коллагена вагинальной стенки. Клинически это выражается повышением плотности и эластичности тканей влагалища, уменьшением симптомов ВВА.

Оба лазера используют по одним и тем же показаниям с целью усиления регенераторных процессов в тканях. Однако карбоновый и эрбиевый лазеры различаются по механизму действия на ткани. Под действием энергии эрбиевого лазера происходит контролируемый нагрев ткани влагалища («ниже» поверхностного эпителия) до супрафизиологической температуры без перегрева наружного слоя.

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

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

Хрипач Елизавета Аркадьевна – врач – акушер-гинеколог Многопрофильного медицинского центра «DEKA MEDICAL». E-mail: elizaveta.ark@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2895-1193

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

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

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

Elizaveta A. Khrpach – Obstetrician-Gynecologist, "DEKA Medical". E-mail: elizaveta.ark@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2895-1193

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Такой температурный режим стимулирует сокращение коллагеновых волокон и неоколлагеногенез, причем процесс образования новых волокон продолжается после окончания лазерной процедуры. В результате ремоделирования коллагена и неоколлагеногенеза повышается плотность и эластичность ткани влагалища [16, 17]. Действие микроаблятивного фракционного лазера на основе углекислого газа связано с образованием тепловой энергии при испарении воды в клетках собственной пластинки слизистой оболочки влагалища [18]. В этом случае микроаблятивное воздействие происходит точечно, что также исключает повреждение поверхностного эпителия. Среди гистологических и клинических результатов лазеротерапии с помощью углекислого газа подтверждено стимулирование процессов неоколлагеногенеза и неоваскуляризации, набухание основного вещества соединительной ткани стенки влагалища, снижение вагинального pH, повышение увлажненности слизистой оболочки влагалища, улучшение кровотока [19].

Образование нового коллагена, восстановление его структуры, неоваскуляризация и выработка основного матрикса могут способствовать уменьшению атрофических изменений тканей влагалища; восстановление гидратации и снижение вагинального pH улучшают защитные свойства слизистой оболочки и укрепляют барьер для генитальной инфекции. Все эти тканевые изменения представляют собой процесс оздоровления стенки влагалища, который так же проявляется на ультраструктурном уровне [14].

Для оценки эффективности терапии анализируют динамику жалоб пациенток, результаты гинекологического осмотра и pH-метрии, а также данные заполнения специальных опросников: визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) симптомов ВВА, индекса вагинального здоровья (VHI) и индекса женской половой функции (FSFI) [17, 20–22]:

- по 10-балльной шкале ВАШ пациентки отмечают выраженность симптомов ВВА;
- анкета из шести блоков FSFI содержит вопросы о либидо, субъективном ощущении возбуждения; о смазке, наличии оргазма, чувстве удовлетворения и боли при коитусе. Этот опросник предназначен для оценки выраженности диспареунии и общих сексуальных расстройств;
- шкала VHI предназначена для анализа пяти элементов: pH вагинальной среды, секреции слизистой оболочки влагалища и целостности ее эпителия, эластичности и гидратации тканей влагалища (от 5 до 25 баллов). Если сумма полученных баллов меньше 15, то говорят об атрофическом вагините.

Для оценки результатов терапии используют также индекс созревания влагалища (VMI), определяемый при цитологическом исследовании вагинального мазка: оценивают доли поверхностных, промежуточных и парабазальных клеток. Снижение доли парабазальных клеток свидетельствует о положительной динамике.

С 2014–2015 гг. завершилось несколько десятков клинических и экспериментальных исследований эффективности и безопасности лазеротерапии. Не все из них соответствуют высокой степени доказательности, но результаты интересны для промежуточных выводов и планирования будущих исследований [23–32]. Изученный протокол лечения включает 3 лазерные процедуры, но в одной из работ авторы оценили лечебный эффект при использовании двух дополнительных сеансов [30].

По данным рандомизированного исследования С. Politano и соавт. (2019 г.) [23] с участием 72 пациенток, из трех видов лечения (лазеротерапия CO₂, местная эстрогенотерапия,

лубрикант) через 14 нед наилучшие результаты по опросникам VHI и FSFI получены в группах лазерного лечения и гормонотерапии. Авторы отметили повышение эластичности, увлажненности влагалища, снижение pH. При этом баллы VHI были выше после лазеротерапии, чем после назначения эстрогенов и лубрикантов (соответственно 18,68 против 15,11 и 10,44). После лечения CO₂-лазером отмечено также улучшение гистологической картины – уменьшение числа базальных клеток, увеличение поверхностных. Согласно выводам авторов фракционная терапия CO₂-лазером приводит к лучшим краткосрочным эффектам при лечении ГУМС, чем местные эстрогены или лубриканты. М. Perais и соавт. (2020 г.) [24] получили аналогичные результаты при сравнении лечения карбоновым лазером и локальной эстрогенотерапии.

J. Li и соавт. (2021 г.) [25] сравнили эффективность и безопасность фракционного CO₂-лазера и местной эстрогенотерапии в отношении симптомов ГУМС и не выявили существенной разницы между группами. Выраженность симптомов ГУМС (жжение во влагалище, сухость и диспареуния) оценивали с помощью индексов VHI и ВАШ в начале лечения, через 1, 3, 6 и 12 мес после терапии. В группе лазерной терапии отмечены значительные различия в VHI после 1 или 2-го сеанса лечения, а также через 1, 3, 6 и 12 мес после терапии CO₂-лазером по сравнению с показателем до лечения. В группе местной эстрогенотерапии получены аналогичные результаты, при этом значимых побочных эффектов не отмечено в обеих группах [25]. L. Aguiar и соавт. (2020 г.) [26] обнаружили лучшие результаты в отношении купирования дизурических расстройств (недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь) после фракционной CO₂-лазеротерапии по сравнению с локальной эстрогенотерапией (в 1,3 раза).

Практически во всех работах отмечено снижение симптоматики ВВА при оценке сухости влагалища, жжения, зуда и диспареунии по шкале ВАШ, увеличение общих баллов по шкалам VHI и FSFI, закисление вагинальной среды, что подтверждает эффективность лазеротерапии [17, 27]. Оценка по шкале VMI также демонстрирует значительное улучшение как в отношении цитологической картины, так и в аспекте симптоматики [28–31].

В ряде исследований подтверждено клиническое улучшение после лечения с помощью карбонового лазера, сохраняющееся через 12 [18], 18 [27] и 24 мес наблюдений [32]. В одной из работ показано сохранение позитивных результатов терапии через 36 мес [33]. Подтвержденная длительность клинического эффекта после использования эрбиевого лазера меньше: субъективные и объективные оценки возвращаются к исходному (до лечения) уровню через 18–24 мес [34].

A. Rosner-Tenerowicz и соавт. (2021 г.) [35] в проспективном открытом исследовании (n=205) подтвердили, что позитивные изменения после использования ремоделирующей микроаблятивной лазерной терапии CO₂ в отношении диспареунии, чувства сухости и жжения во влагалище, снижения его эластичности, недержания мочи сохраняются через 12 мес после лечения.

M. Alexiades (2021 г.) [36] оценивал результаты лечения CO₂-лазером через 1, 3, 6 и 12 мес посредством индексов VHI, FSFI, pH-метрии, результатов осмотра, целостности эпителия и увлажненности слизистой оболочки. Автор отметил статистически значимое улучшение в результате терапии по сравнению с исходным уровнем на всех этапах наблюдения (до 12 мес). Средний общий балл VHI увеличился через 6 мес на 93,2%, через 12 мес – на 81,4% по сравнению с исходным уровнем. Средние баллы FSFI через 12 мес увеличились

с исходного уровня на 46,9%. Нормальный/почти нормальный индекс VHI через 3, 6 и 12 мес после лечения достигнут у 88, 88 и 63% пациенток с длительностью менопаузы менее 3 лет и у 30, 40 и 10% при постменопаузе длительностью более 3 лет. Удовлетворенность пациенток составила 94% при последующем наблюдении в течение 12 мес после лечения. Анализ безопасности показал отсутствие дискомфорта у большинства пациенток. Из легких побочных эффектов отмечены временная эритема и отек; случаев серьезных побочных эффектов, связанных с лечением, не зарегистрировано.

К. Adabi и соавт. (2020 г.) [37] оценили влияние фракционного CO₂-лазера на качество жизни и симптомы ГУМС по опросникам здоровья (SF-12), FSFI, VHI и анкете Международной консультации по недержанию мочи. После лечения качество жизни значительно повысилось в аспекте соматических, сексуальных, социальных функций и психического здоровья. Частота дизурических расстройств значительно уменьшилась, состояние вагинального эпителия улучшилось.

S. Eder (2018 г.) оценил результаты лечения ВВА CO₂-лазером сразу после лечения, через 3, 6 мес [38], а также через 12, 15 и 18 мес после последнего сеанса аппаратной терапии [34]. Средний балл VHI значительно увеличился (13,89±4,25 против 11,93±3,82 до лечения; $p<0,05$) через 1 мес после первой лазерной процедуры, через 3 и 6 мес после окончания вмешательства (16,43±4,20 и 17,46±4,07 соответственно). Почти все симптомы ВВА значительно уменьшились после первой из трех лазерных процедур. Индекс FSFI значительно увеличился (22,36±10,40 против 13,78±7,70 до лечения) и оставался значительно выше исходного уровня при контрольных визитах через 3 и 6 мес [38]. Среднее значение VHI через 12, 15 и 18 мес оставалось повышенным по сравнению с исходным уровнем (12,4±4,0) и составляло 16,3±4,5, 16,9±4,6 и 17,1±4,6 соответственно. Почти все симптомы ВВА значительно уменьшились через 12 мес после окончания лечения; позитивные изменения сохранились через 15 и 18 мес. Общий балл FSFI значительно увеличился через 12 мес (24,4±6,9) и сохранялся высоким через 15 и 18 мес (22,2±6,7, 25,8±6,6 против исходного уровня 13,78±7,70) [34].

Интересно, что в плацебо-контролируемых исследованиях, сравнивших лазеротерапию с имитацией вмешательства, отмечено улучшение симптомов в обеих группах, что предполагает возможный вклад плацебо [39–41]. J. Cruff и соавт. (2021 г.) [42] отметили сопоставимое клиническое улучшение по шкалам ВАШ, VHI и FSFI после лазеротерапии и после плацебо; разница между группами не обнаружена. Аналогичные данные получены F. Li и соавт. (2021 г.) [41] – результаты лечения ГУМС фракционным карбоновым лазером через 12 мес не отличались от плацебо.

При лечении ГУМС у больных РМЖ или при высоком риске РМЖ лазеротерапия – перспективный вариант альтернативной терапии, позволяющий добиться адекватного клинического ответа, не прибегая к гормональной терапии. А. Весогри и соавт. (2018 г.) [43] после процедур карбонового лазера по поводу ВВА у больных РМЖ обнаружили изменения в паттернах воспалительных и модуляторных цитокинов, незначительные изменения микробиома влагалища, выраженное ремоделирование вагинального эпителия.

В ряде клинических наблюдений [44, 45] показано, что лазерная терапия снижает симптоматику ВВА у женщин с РМЖ (показатели индексов FSFI, VHI и ВАШ возрастают), при этом в краткосрочном периоде наблюдений побочные эффекты не зарегистрированы. Однако данные о безопасности в отношении рецидива РМЖ по итогам этих исследований отсутствуют, и ни в одном из них не измеряли уровни эстрадиола в сыворотке.

Самое длительное наблюдение (18 мес) за результатами лечения эрбиевым лазером пациенток с РМЖ и ВВА провели M. Gambacciani и соавт. (2017 г.) [45]. Симптомы оценивались с использованием индексов ВАШ и VHI до лечения, через 1, 3, 6, 12 и 18 мес:

- показатели сухости влагалища по ВАШ составили 4,4±1,2 после 3-й процедуры и 5,5±1,5 через 12 мес (исходное значение – 8,5±1,0);
- показатель диспареунии по ВАШ снизился с исходных 7,5±1,5 до 4,2±0,9 после 3-й процедуры и до 5,1±1,8 через 12 мес после последнего применения лазера. Через 18 мес этот показатель составлял 6,5±1,8;
- суммарный балл VHI после трех процедур составил 21,0±1,4, через 12 мес после последнего применения лазера – 18±1,8; через 18 мес – 14,8±1 (до лечения – 8,1±1,3).

Нежелательных явлений в ходе исследования не зафиксировано [45].

L. Veron и соавт. (2021 г.) [27] проанализировали результаты лечения CO₂-лазером аналогичной когорты пациенток и получили схожие результаты. Эффективность лазерной терапии оценивали до лечения, через 6 и 18 мес после с использованием индекса FSFI, шкалы Ditrovie и pH влагалища [27]. Также был выполнен мазок Папаниколау и отмечен характер созревания эпителия. Парные статистические тесты использовались для сравнения результатов между исходным уровнем, 6 и 18 мес. Уровень pH влагалищной среды немного снизился, характер созревания в мазке по Папаниколау не изменился, а в отношении качества сексуальной жизни отмечено значительное улучшение через 6 и 18 мес. Побочные эффекты были очень легкими.

Согласно выводам авторов терапия с помощью эрбиевого и CO₂-лазера эффективна для лечения ГУМС у женщин, пролеченных по поводу РМЖ. Сведений о низком профиле безопасности лазеротерапии при лечении данной когорты больных в этих исследованиях не получено [27, 45].

Из нежелательных явлений при выполнении лазерных процедур зарегистрированы небольшое жжение и боль непосредственно во время процедуры, однако по мере уменьшения генитальной атрофии выраженность побочных эффектов снижалась [30, 44, 46, 47].

Заключение

1. ВВА имеет серьезное медицинское и социально-экономическое значение, затрагивает более 50% женщин постменопаузального возраста. Частота ВВА в будущем будет расти в связи с старением населения и увеличением числа женщин в постменопаузальном периоде.
2. ГУМС – это хроническое прогрессирующее заболевание, симптомы которого без лечения усугубляются и существенно снижают качество жизни. Симптомы ГУМС оказывают влияние на социальную и сексуальную жизнь пациенток.
3. Несмотря на высокую распространенность ГУМС, лечение получают критически малое число пациенток. В настоящее время доказанное действие в отношении ВВА имеет местная гормонотерапия эстрогенами. Однако существуют объективные и субъективные сложности с ее назначением: женщины не получают рекомендаций из-за недооценки клинической проблемы ВВА со стороны врачей, отказываются от лечения или имеют к нему противопоказания.
4. Согласно выводам многих исследователей, микроаблятивное лазерное лечение CO₂ может быть эффективным в уменьшении симптомов вульвовагинальной атрофии, таких как снижение эластичности влагалища, сухость,

болезненность при половом акте, жжение, а также в уменьшении тяжести стрессового недержания мочи и симптомов ургентного недержания мочи. Позитивные изменения сохраняются в течение 12 мес и более после окончания терапии.

5. В ряде работ показана эффективность и безопасность лазерной терапии при лечении больных РМЖ с ВВА, которым противопоказано традиционное гормональное лечение местными препаратами эстрогена.

6. Лазерное лечение ВВА с помощью карбоновой или эрбиевой установки представляет собой перспективную, минимально инвазивную, но при этом эффективную терапевтическую стратегию для купирования симптомов ВВА с доказанной безопасностью в краткосрочной перспективе, но эффективность и безопасность лазерных технологий в лечении ГУМС требуют дальнейшего изучения в исследованиях высокого качества.

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

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

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

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

Источник финансирования. 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. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М., 2021 [Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485-91.
3. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40-4.
4. Spadt SK, Larkin LC. Genitourinary syndrome of menopause: the unmet need. *Menopause*. 2021;28(4):444-6.
5. Peters KJ. What Is Genitourinary Syndrome of Menopause and Why Should We Care? *Perm J*. 2021;25:20.248. DOI:10.7812/TPP/20.248
6. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey. *J Sex Med*. 2013;10(7):1790-9.
7. 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. Erratum in: *Climacteric*. 2016;19(2):i.
8. Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, et al. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *J Sex Med*. 2017;14(3):413-24.
9. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, et al. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes? *Clin Breast Cancer*. 2015;15(6):413-20.
10. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022;13(2):71-100. DOI:10.5306/wjco.v13.i2.71
11. Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(1):1-12.
12. Максимович Н.Е., Бонь Е.И. Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации. Методические подходы к определению. *Биомедицина*. 2020;16(2):60-7 [Maksimovich NE, Bon' EI. Belki teplovogo shoka. Svoistva. Rol' v adaptatsii. Metodicheskie podkhody k opredeleniiu. *Biomeditsina*. 2020;16(2):60-7 (in Russian)].
13. Dafforn TR, Della M, Miller AD. The molecular interactions of heat shock protein 47 (Hsp47) and their implications for collagen biosynthesis. *J Biol Chem*. 2001;276(52):49310-9.
14. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO₂ laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause*. 2015;22(8):845-9. DOI:10.1097/GME.0000000000000401
15. Zerbini N, Serati M, Origoni M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):429-36.
16. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, Tettamanti M. Erbium laser in gynecology. *Climacteric*. 2015;18(Suppl. 1):4-8.
17. Benini V, Ruffolo AF, Casiraghi A, et al. New Innovations for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy: An Up-to-Date Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):770.
18. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO₂ laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause*. 2017;24(7):810-4.
19. Perino A, Calligaro A, Forlani F, et al. Vulvo-vaginal atrophy: a new treatment modality using thermo-ablative fractional CO₂ laser. *Maturitas*. 2015;80(3):296-301.
20. Mension E, Alonso I, Tortajada M, et al. Genitourinary Syndrome of Menopause Assessment Tools. *J Midlife Health*. 2021;12(2):99-102.
21. Mooney KM, Poirier É, Pukall CF. Persistent Genital Arousal in Relationships: A Comparison of Relationship, Sexual, and Psychological Well-Being. *J Sex Med*. 2022;19(2):234-48.
22. Gabrieli D, Suissa-Cohen Y, Jaber S, Lev-Sagie A. "Modified Schirmer Test" as an Objective Measurement for Vaginal Dryness: A Prospective Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):574.
23. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, et al. Fractional CO₂ laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2019;26(8):833-40.
24. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause*. 2020;27(1):50-6.
25. Li J, Li H, Zhou Y, et al. The Fractional CO₂ Laser for the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Lasers Surg Med*. 2021;53(5):647-53.
26. Aguiar LB, Politano CA, Costa-Paiva L, Juliato CRT. Efficacy of Fractional CO₂ Laser, Promestriene, and Vaginal Lubricant in the Treatment of Urinary Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *Lasers Surg Med*. 2020;52(8):713-20.
27. Veron L, Wehrer D, Annerose-Zéphir G, et al. Effects of local laser treatment on vulvovaginal atrophy among women with breast cancer: a prospective study with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;188(2):501-9.

28. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, et al. Microablative fractional CO₂-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas*. 2016;94:131-6. DOI:10.1016/j.maturitas.2016.09.012
29. Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, et al. CO₂-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? *Maturitas*. 2017;104:24-8.
30. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, et al. Microablative fractional CO₂ laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? *Lasers Med Sci*. 2017;32(8):1865-72.
31. Tovar-Huamani J, Mercado-Olivares F, Grandez-Urbina JA, et al. Efficacy of fractional CO₂ laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in Latin-American Population: First Peruvian experience. *Lasers Surg Med*. 2019;51(6):509-15.
32. Quick AM, Hundley A, Evans C, et al. Long-Term Follow-Up of Fractional CO₂ Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors. *J Clin Med*. 2022;11(3):774.
33. González Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. Long-term effect of thermoablative fractional CO₂ laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J*. 2018;29(2):211-5.
34. Eder SE. Long-Term Safety and Efficacy of Fractional CO₂ Laser Treatment in Post-Menopausal Women with Vaginal Atrophy. *Laser Ther*. 2019;28(2):103-9.
35. Rosner-Tenerowicz A, Zimmer-Stelmach A, Zimmer M. The CO₂ ablative laser treatment in perimenopausal patients with vulvovaginal atrophy. *Ginekol Pol*. 2022;93(5):374-80. DOI:10.5603/GP.a2021.0140
36. Alexiades MR. Fractional CO₂ Laser Treatment of the Vulva and Vagina and the Effect of Postmenopausal Duration on Efficacy. *Lasers Surg Med*. 2021;53(2):185-98.
37. Adabi K, Golshahi F, Niroomansh S, et al. Effect of the Fractional CO₂ Laser on the Quality of Life, General Health, and Genitourinary Symptoms in Postmenopausal Women With Vaginal Atrophy: A Prospective Cohort. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(1):65-9.
38. Eder SE. Early effect of fractional CO₂ laser treatment in Post-menopausal women with vaginal atrophy. *Laser Ther*. 2018;27(1):41-7.
39. Marin J, Lipa G, Dunet E. The results of new low dose fractional CO₂ Laser – A prospective clinical study in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(3):101614.
40. Quick AM, Dockter T, Le-Rademacher J, et al. Pilot study of fractional CO₂ laser therapy for genitourinary syndrome of menopause in gynecologic cancer survivors. *Maturitas*. 2021;144:37-44.
41. Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, et al. Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(14):1381-9.
42. Cruff J, Khandwala S. A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy on Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Sex Med*. 2021;18(4):761-9.
43. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, et al. Fractional CO₂ laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci*. 2018;33(5):1047-54.
44. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO₂ laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study. *Menopause*. 2018;25(6):657-62. DOI:10.1097/GME.0000000000001053. Erratum in: *Menopause*. 2018;25(10):1169.
45. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2017;24(3):316-9.
46. Arroyo C. Fractional CO₂ laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health*. 2017;9:591-5.
47. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO₂ laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause*. 2016;23(10):1108-13.

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022

Нарушения сна у беременных: особенности диагностики и терапии

Д.И. Бурчаков 

НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Россия

Аннотация

Физиологические изменения во время беременности зачастую нарушают сон женщин. Если эти изменения сочетаются с другими факторами (ожирение, дефицит железа или магния, тревожность и др.), у беременной женщины могут сформироваться расстройства сна: синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, судороги ног во сне (крampi), инсомния. Эти расстройства повышают риск осложнений беременности, снижают качество жизни женщины, формируют почву для соматических и психических расстройств в послеродовом периоде. Врачу – акушеру-гинекологу полезно ориентироваться в феноменологии, диагностике и лечении расстройств сна у беременных, чтобы своевременно их скорректировать или передать женщину под наблюдение невролога или психиатра. В настоящем обзоре дана краткая характеристика основных расстройств сна, которые встречаются у беременных, в особенности различных форм инсомнии (бессонницы). В заключение дана характеристика основных групп снотворных препаратов, из которых только доксиламин допустимо применять в рутинной практике ввиду его доказанной эффективности и безопасности во время беременности.

Ключевые слова: беременность, инсомния, доксиламин

Для цитирования: Бурчаков Д.И. Нарушения сна у беременных: особенности диагностики и терапии. Гинекология. 2022;24(6):471–477.

DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202028

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Sleep disturbances in pregnancy: features of diagnosis and therapy: A review

Denis I. Burchakov 

Higher Medical School, Moscow, Russia

Abstract

Physiological changes during pregnancy often disrupt women's sleep. If these changes are combined with other factors (obesity, iron or magnesium deficiency, anxiety, etc.), the pregnant woman may develop sleep disorders: obstructive sleep apnoea syndrome, restless legs syndrome, leg cramps, and insomnia. These disorders increase the risk of pregnancy complications, reduce the quality of a woman's life, and form the basis for somatic and mental disorders in the postpartum period. Therefore, the obstetrician has to be familiar with the phenomenology, diagnosis, and treatment of sleep disorders in pregnant women to treat them promptly or to refer a woman to a neurologist or psychiatrist. This review briefly describes the common sleep disorders occurring in pregnant women, especially the various types of insomnia. The main groups of sedative agents are characterized, of which only doxylamine is acceptable for use in routine practice because of its proven efficacy and safety during pregnancy.

Keywords: pregnancy, insomnia, doxylamine

For citation: Burchakov DI. Sleep disturbances in pregnancy: features of diagnosis and therapy: A review. Gynecology. 2022;24(6):471–477.

DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202028

Введение

Беременность – один из ведущих факторов, способствующих возникновению нарушений сна у женщин. По существующим оценкам, различные расстройства сна встречаются у 36,5–55,2% или у 70,5–77,1% беременных [1, 2]. В отечественной литературе приводят не менее значительные показатели – 78% [3]. Нарушения сна у матери ассоциированы с преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, преждевременными родами и негативными перинатальными исходами [4]. В настоящем обзоре дается краткая характеристика самых частых нарушений сна у беременных, а затем подробно рассматриваются причины возникновения и методы лечения инсомнии (бессонницы).

Распространенные нарушения сна у беременных

Беременность – это испытание, которое проверяет, насколько женщина здорова и готова к вынашиванию.

Физиологические изменения во время беременности могут перерасти в клинически значимое расстройство. Например, инсулинорезистентность во время беременности является основой патогенеза гестационного сахарного диабета. Схожая ситуация наблюдается с состоянием сна. Причины нарушений сна можно условно разделить на две группы: механические и регуляторные. Например, увеличение размеров живота сокращает объем экскурсии диафрагмы, затрудняя дыхание, способствуя храпу и апноэ сна. Физиологическое повышение уровня пролактина и прогестерона способствует дневной сонливости, при этом из-за учащенного мочеиспускания беременные чаще просыпаются по ночам. Зачастую эти факторы накладываются на другие преморбидные элементы: дефицит железа, дефицит магния, ожирение, личностная тревожность и др. [5]. В результате складывается индивидуальное для каждой женщины расстройство сна. Чаще всего эти расстройства обретают форму одного

Информация об авторе / Information about the author

 Бурчаков Денис Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии НОЧУ ДПО ВМШ. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9081-9041

 Denis I. Burchakov – Cand. Sci. (Med.), Higher Medical School. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9081-9041

Таблица 1. Краткая характеристика основных расстройств сна у беременных
Table 1. Brief description of the common sleep disorders in pregnant women

Расстройство	Этиология и патогенез	Жалобы и клиника	Диагностика	Лечение
СОАС	Изменение анатомии тела, особенно на фоне ожирения, приводит к повторяющимся эпизодам ночного удушья, ночным эпизодам гипоксии	Храп, дневная сонливость, утреннее ощущение разбитости и вялости, утреннее повышение артериального давления, ночные пробуждения с пересохшим ртом	Полисомнография или кардиореспираторный мониторинг в отделении медицины сна. Скрининг: пульсоксиметрия, опросники STOP-BANG, Berlin Questionnaire	Контроль массы тела. Позиционная терапия: спать на боку или с приподнятой верхней частью тела. СИПАП-терапия при тяжелом течении
СБН	Дисфункция дофаминергической системы на фоне дефицита железа приводит к возникновению неприятных ощущений в ногах в вечернее время	Когда женщина вечером отдыхает или ложится спать, у нее возникают неприятные ощущения в ногах, которые проходят или ослабевают, если она двигает ногами в кровати или встает и ходит	Диагноз ставится клинически по критериям МКРС-3. Необходимо также оценить уровень ферритина и компенсировать дефицит железа, типичный для этого синдрома у беременных	Гигиена сна, ограничение стимуляторов, компенсация дефицита железа. При тяжелом течении: терапия по итогам неврологического обследования
Судороги ног (крампи)	Дефицит магния, электролитный дисбаланс, особенности анатомии стопы и другие факторы вызывают острые спазмы мышц ног	Судороги ног, обычно икроножных мышц, в вечернее и ночное время, реже сопровождающиеся болевыми ощущениями в малом тазу	Диагноз ставится клинически по критериям МКРС-3. Требуется дифференциальная диагностика с СБН. Анализы на магний малоинформативны	Гигиена сна, массаж ног, умеренная физическая нагрузка, другие методы работы с мышцами. Компенсация дефицита магния
Инсомния острая	Острая стрессовая ситуация вызывает гиперактивацию нервной системы, из-за которой женщине трудно уснуть. Факторы, связанные с беременностью, повышают уровень активации	Женщина не может уснуть более 30 мин, просыпается по ночам и не может снова уснуть, просыпается утром и не может уснуть. В результате не высыпается, чувствует себя разбитой и усталой в течение дня	Диагноз ставится клинически по критериям МКРС-3. Диагностика и назначение терапии должны быть проведены быстро, чтобы ограничить влияние состояния на развитие плода	Гигиена сна, седативные препараты (снотворные). Единственное снотворное, разрешенное на протяжении всей беременности: доксиламин (Слипзон®)
Инсомния хроническая	Гиперактивация, мешающая уснуть, становится хронической на фоне личностных особенностей, аффективных расстройств или других хронических заболеваний	К клинике острой инсомнии добавляются страх не уснуть вечером, навязчивые негативные мысли о себе и об исходе беременности, тревожные руминации, различные телесные симптомы, симптомы сопутствующих расстройств (депрессии, тревожного расстройства и др.)	Полисомнография в лаборатории сна, обследование и наблюдение врача-психиатра, психотерапевта со специализацией на терапии хронической инсомнии	Снотворные малоэффективны. Показаны гигиена сна, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии, антидепрессанты, анксиолитики и другие виды психофармакотерапии

или более из четырех клинических синдромов, описанных в Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3). Представленные в табл. 1 сведения позволяют оптимизировать распознавание этих расстройств в практике акушера-гинеколога.

Инсомния – это клинический синдром, который объединяет в себе несколько разных нарушений сна. Рассмотрим этот тезис подробнее. «Инсомния» – фактически это такой же широкий термин, как «сахарный диабет». Существует несколько видов сахарного диабета, которые отличаются друг от друга по этиологии и патогенезу. Сахарный диабет 1-го типа вызван гибелью продуцирующих инсулин клеток поджелудочной железы и дебютирует обычно в детском и юном возрасте. Сахарный диабет 2-го типа вызван в первую очередь инсулинорезистентностью и дебютирует обычно в среднем возрасте у людей с избыточной массой тела и ожирением. Оба эти заболевания приводят к устойчивой гипергликемии, которая и является их главной общей чертой.

Если все виды сахарного диабета связаны с гипергликемией, то все виды инсомнии связаны с гиперактивацией, т.е. хроническим повышенным напряжением. Гиперактивация существует как минимум на двух уровнях: когнитивном и физиологическом. На уровне центральной нервной системы (ЦНС) мозговая гиперактивация проявляется повышенной чувствительностью, тревожностью, беспокойством и негативными мыслями. На соматическом уровне гиперактивация заметна по более высокому уровню обмена веществ и потребления кислорода, потребления глюкозы мозгом, повышенным уровнем адренокортикотропного гормона и кортизола, вариативности сердечного ритма, снижению активности тормозных нейротрансмиттерных систем [6, 7]. Во время беременности все это создает менее благоприятную среду для вынашивания плода.

Распространенность инсомнии у беременных составляет в среднем 38,2%. Этот показатель зависит от триместра: 25,3% – в I триместре, 27,2% – во II и 39,7% – в III [8]. Таким образом, в первые 6 мес беременности инсомния имеется у каждой 4-й женщины, а ближе к концу беременности – почти у каждой 2-й. В реальной практике женщины получают диагноз и лечение значительно реже. Проблемы со сном обычно списывают на физиологическое течение беременности или просто не уделяют им достаточно внимания.

Следует ли акушеру-гинекологу брать на себя диагностику инсомнии у беременных женщин или лучше поручить это врачу-неврологу или психиатру? С нашей точки зрения, возможны оба варианта. В большинстве случаев акушер-гинеколог может заранее отреагировать на первые признаки нарушений сна у беременной и принять меры: выявить проблему, дать рекомендации по образу жизни и назначить седативную фармакотерапию. Это позволяет женщине фактически купировать инсомнию, особенно при острых стрессах. Если же этих мер оказывается недостаточно или уже на этапе диагностики видно серьезную проблему, беременную с инсомнией следует передать неврологу или психиатру.

Особенности диагностики инсомнии во время беременности

Диагностика инсомнии ведется с опорой на критерии МКРС-3. Критерии для беременных те же, что для общей популяции. В целом можно выделить три свойства инсомнии: должны иметь место нарушения сна, они должны возникать минимум трижды в неделю при условии, что у пациента есть время и место для сна, эти нарушения должны снижать качество жизни пациента. Рассмотрим эти критерии подробнее.

Клинически инсомния может проявляться как одно или несколько из трех видов расстройств:

Таблица 2. Основные правила гигиены сна**Table 2. Basic rules of sleep hygiene**

Соблюдайте режим сна и бодрствования: вставайте каждый день в одно и то же время
Сформируйте расслабляющий вечерний ритуал
Не принимайте перед сном стимулирующие средства и алкоголь
Обеспечьте комфортные условия для сна: адекватные уровни света, шума, температуры воздуха, удобные матрас и подушку
Используйте кровать по назначению, т.е. только для сна и сексуальной активности
Измените режим работы дисплеев телевизора и гаджетов (функции Night Shift в Mac OS и iOS, Ночной свет в Windows)
Если вы не можете уснуть – не оставайтесь в постели, вернитесь в постель, только когда снова почувствуете сонливость

- Пресомнические (затруднение инициации сна): трудность засыпания, тревожные мысли о невозможности уснуть, появление патологических ритуалов, «боязнь постели». Как только женщина оказывается в постели, желание спать исчезает, сменяясь тягостными мыслями, попытками найти позу поудобнее, подергиваниями. Негативные мысли часто фокусируются на реальных и мнимых рисках для беременности, проблемах в супружестве и т.д. Даже задремав, женщина легко просыпается от малейшего шума.
- Интрасомнические (затруднение поддержания сна): ночные пробуждения, которые происходят из-за внешних или внутренних факторов. Внешние факторы – это чаще всего звуковой или световой шум в спальне. Внутренние факторы – это обычно боли, позывы к мочеиспусканию, толкания плода, болевые ощущения в малом тазу, ночные мочеиспускания, изжога.
- Постсомнические (ранние утренние пробуждения, после которых невозможно уснуть): чаще возникают в силу сочетания внутренних факторов, например позывов к мочеиспусканию, и определенного аффективного фона, когда пациент просыпается утром в тревожном или подавленном настроении и не может снова успокоиться и уснуть.

Эти расстройства встречаются по отдельности или вместе. Об инсомнии можно говорить, если проблемы со сном возникают *3 раза в неделю или чаще*. При этом у женщины должны быть подходящие условия и достаточное количество времени для ночного сна. Если женщина в силу домашних забот и рабочих обязанностей спит менее 6 ч в день, то речь идет о депривации сна, а не об инсомнии.

В помощь практическому врачу предлагаем некоторые стандартные группы вопросов, касающиеся сна и его нарушений.

1. Определение базовых составляющих инсомнии:
 - a. Бывает ли так, что вам трудно заснуть вечером или вы просыпаетесь ночью и вам трудно уснуть снова?
 - b. Бывает ли так, что вы просыпаетесь рано утром, не можете заснуть и потому не высыпаетесь? Сколько раз в неделю это происходит?
2. Уточнение условий сна:
 - a. Во сколько вы ложитесь спать? В какое время встаете?
 - b. Есть ли у вас подходящие условия для ночного сна?
 - c. Сколько вам нужно времени, чтобы высыпаться? Сколько вы спите?
3. Выявление нарушений бодрствования:
 - a. Сказываются ли проблемы со сном на вашем самочувствии днем?
 - b. Испытываете ли вы вялость, сонливость, усталость, раздражительность?

- c. Если бы нарушения сна отсутствовали, эти симптомы остались или ушли бы?
4. Выявление синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС):
 - a. Храпите ли вы? Если да, то говорил ли вам кто-то, что у вас словно замирает дыхание во время сна?
 - b. Бывает ли так, что вы просыпаетесь и вам не хватает воздуха или пересохло во рту? Встаете ли вы по ночам в туалет? Как часто?
 - c. Когда вы лучше чувствуете себя, утром или вечером? Бывают ли у вас головные боли и повышение давления утром?
 5. Выявление синдрома беспокойных ног (СБН):
 - a. Когда вы спокойно отдыхаете вечером или ложитесь спать, возникают ли у вас неприятные ощущения в ногах?
 - b. Становится ли вам легче, если вы двигаете ногами или ходите?
 6. Оценка гигиены сна:
 - a. Вы ложитесь спать и встаете в одно и то же время или в разное?
 - b. Приходится ли вам отсыпаться по выходным?
 - c. Используете ли вы вечером и ночью компьютер или гаджеты?

Первобеременные женщины обычно имеют более выраженные нарушения сна, поскольку еще не имеют опыта планирования распорядка дня во время беременности. Они тратят больше сил на адаптацию к новому для них состоянию, особенно во II и III триместрах [9]. Относительно часто нарушения сна возникают, если вторая беременность следует вскоре за первой, и женщине нужно уделять много времени заботе о старшем ребенке. Из этого вытекают две рекомендации. Еще в первую беременность следует познакомить женщину с правилами гигиены сна (табл. 2). Более подробная информация о принципах и правилах гигиены сна для пациентов доступна на портале зонасна.рф. Следует также предупредить женщину о необходимости соблюдения интергенеративного интервала.

Инсомния во время беременности идет рука об руку с депрессией. Сочетание тревожности и подавленности с нарушенным сном формирует характерный порочный круг, который после родов обычно только усиливается. У женщин с высоким риском депрессии наблюдаются навязчивые негативные мысли, ночное умственное возбуждение и тревожные мысли и переживания о грядущих родах и послеродовом периоде. Все это создает почву для формирования перинатальной и послеродовой депрессии [10], которая повышает риск перинатальных акушерских осложнений, затрудняет заботу о ребенке в послеродовом периоде, повышает вероятность формирования расстройства сна у младенца [11]. Поэтому, оценивая состояние беременной женщины, следует быть настороже и помнить о «красных флагах» психических расстройств. На депрессивное расстройство указывают жалобы женщины на уныние, чувство тоски с ощущением пустоты или тяжести в груди, ком в горле. Женщины могут отмечать возникающие у них тревогу, страх, потерю интереса к вещам, которые ранее приносили удовольствие (ангедония). Также они часто отмечают нарастающее нервное напряжение, раздражительность, усталость, чувство разбитости, снижение способности к концентрации. Часто наблюдается ухудшение аппетита или переедание. В тяжелых случаях возникают суицидальные мысли и намерения. Если у женщины есть признаки депрессивного или иного аффективного расстройства, то ее нарушения сна, скорее всего, вторичны, и в этом случае лечение должен проводить психиатр или невролог.

Таблица 3. Основные группы снотворных препаратов и беременность				
Table 3. Main groups of sedative agents and pregnancy				
Группа	Механизм	Риски	Беременность	Лактация
Бензодиазепины (Феназепам, клоназепам и др.)	Усиливают активность системы ГАМК	Синдром вялого ребенка, синдром отмены у ребенка, риск падения у матери, риск привыкания и зависимости [14, 15]	Только по жизненным показаниям	Запрещены
Z-группа (зопиклон, золпидем, залеплон)	Агонисты ГАМК, снижают латенцию ко сну и повышают качество сна	Могут повышать риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, синдрома отмены	Зопиклон и золпидем запрещены, залеплон не рекомендуется	Запрещены
Блокаторы H1-рецепторов гистамина (доксиламин, дифенгидрамин и др.)	Блокируют рецепторы гистамина, снижая уровень возбуждения в нервной системе, облегчая наступление сна [16]	Безопасны при соблюдении режима и сроков приема	Доксиламин разрешен на протяжении всей беременности	Не рекомендуется ввиду недостаточного количества исследований
Фитопрепараты (валериана, пустырник, ромашка)	Точный механизм действия неизвестен, вероятно, связан с усилением ГАМКергической передачи	Валериана снижает уровень цинка в мозгу плода, применение ромашки связано с преждевременными родами и другими осложнениями	Не рекомендуются (ромашка) или запрещены (валериана, пустырник)	Не рекомендуются (ромашка) или запрещены (валериана, пустырник)
Препараты мелатонина	Регулируют суточный ритм сна и бодрствования, оказывает слабое седативное действие	Недостаточно изучены, есть данные о синергизме мелатонина с окситоцином	Запрещены	Запрещены
Седативные антидепрессанты, антипсихотики и др.	Воздействие на различные нейротрансмиттеры в ЦНС	В целом недостаточно изучены при беременности, имеется риск адаптационного синдрома новорожденного	Большинство либо запрещено, либо требует оценки рисков и пользы в каждом отдельном случае [17]	Недостаточно изучены, в основном запрещены

Примечание. ГАМК – γ-аминомасляная кислота.

Чтобы разграничить физиологические изменения сна и признаки инсомнии у беременной, полезно знать основные факторы, которые нарушают сон женщины. В I триместре сон может быть нарушен из-за тошноты и рвоты (hyperemesis gravidarum). Начиная примерно с 10-й недели ночной сон становится менее глубоким и женщина чаще просыпается из-за ночных позывов к мочеиспусканию. Начиная со II триместра женщину беспокоят движения плода, а также изжога и нарушения дыхания из-за давления матки на диафрагму, ночной храп [12]. Повышенные уровни прогестерона и пролактина за счет седативного действия частично компенсируют эти проблемы, но не всегда и не полностью. Тем более они не могут компенсировать симптоматику крампи, СБН и СОАС.

Медикаментозная терапия инсомнии при беременности

Чтобы подобрать лечение, следует определиться с *клинической формой инсомнии* у женщины. Согласно МКРС-3 таких форм существует три: острая (кратковременная), хроническая и неуточненная. Диагноз *неуточненной инсомнии* ставится обычно, когда имеющиеся проявления не подпадают под критерии острой или хронической инсомнии, и может быть поставлен временно.

Диагноз *хронической инсомнии* можно выставить, если состояние женщины соответствует критериям инсомнии и расстройства сна длются более 3 мес. Выделяют несколько форм хронической инсомнии: психофизиологическая инсомния, инсомния при психических нарушениях, инсомния при болезнях внутренних органов, инсомния на фоне СБН, инсомния при приеме лекарственных средств. Хроническая инсомния плохо отвечает на терапию снотворными, требует назначения противосудорожных, антидепрессантов и антипсихотиков, подбора и коррекции терапии. Большинство этих препаратов во время беременности либо запрещено, либо недостаточно изучено. Инструкция по применению препарата обычно содержит следующую формулировку: «Адекватных исследований безопасности применения во

время беременности не проводилось. Применение во время беременности допустимо, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода». На практике это, к сожалению, означает, что любой побочный эффект или нежелательное явление могут стать поводом для преследования врача. Поэтому назначать эту терапию беременным должен только специалист, сведущий в вопросах безопасности психофармакотерапии.

Диагноз *острой инсомнии* можно выставить, если состояние женщины соответствует критериям инсомнии, расстройства сна длются *менее 3 мес*, а также если в анамнезе есть фактор, который спровоцировал нарушение сна. Обычно это межличностный конфликт, трудности на работе, смена работы или места жительства, госпитализация или болезнь. Острая инсомния хорошо отвечает на терапию снотворными [13]. В практике акушера-гинеколога чаще встречается именно острая инсомния.

При острой инсомнии во время беременности женщине нужно по возможности скоро восстановить сон. Для этого предпочтительна медикаментозная терапия. К сожалению, большинство препаратов для нормализации сна (за исключением блокаторов центральных H1-гистаминовых рецепторов) во время беременности либо противопоказано, либо недостаточно изучено. Основные группы снотворных препаратов перечислены в табл. 3 [14–17].

Таким образом, существует единственная группа препаратов, разрешенных для применения при инсомнии у беременных. Речь идет о **блокаторах центральных H1-гистаминовых рецепторов** (антигистаминные препараты). Эта группа препаратов делится на два поколения. Молекулы I поколения липофильны, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и угнетают гистаминергическую передачу, способствуют развитию сонливости. Молекулы II поколения в ЦНС практически не попадают и используются для коррекции аллергических симптомов.

Сравним доступные в Российской Федерации антигистаминные I поколения (табл. 4) [18, 19]:

Таблица 4. Антагонисты H1-рецепторов гистамина I поколения [18, 19]**Table 4. First generation histamine H1-receptor antagonists [18, 19]**

Вещество	T _{max} , ч	Длительность эффекта, ч	Связывается с белками плазмы, %	T _{1/2} элиминации, ч	Суточные дозы, мг
Дифенгидрамин	1,7	12	>95	9,2±2,5	10–150
Доксиламин	2,4	7,5	38	10,3	7,5–50
Клемастин	6	До 24	na	21,5	1–6
Хлоропирамин	2	6	93%	14	25–200

- Дифенгидрамин применяется в составе литических смесей и для облегчения симптомов аллергии. Как снотворное широко применяется в США. В РФ в силу низкой стоимости и злоупотребления лицами с зависимостью таблетированные формы доступны в ограниченном количестве аптек. Во время беременности применение допустимо только с осторожностью и по строгим показаниям.
- Доксиламин широко применяется как снотворное в Европе и США. Это единственное снотворное, которое можно рекомендовать беременным женщинам на протяжении всего срока беременности.
- Клемастин используется как средство от кожного зуда, дерматита, крапивницы и других аллергических реакций. Его седативный эффект рассматривается как побочный, и поэтому антигистаминные II поколения предпочтительнее. При беременности и лактации применение противопоказано.
- Хлоропирамин – это также средство для лечения аллергических реакций, а также комплексной терапии для ле-

чения острых респираторных заболеваний и кишечных инфекций у детей. При беременности и лактации применение противопоказано.

Таким образом, доксиламин оказывается единственным снотворным, рутинное применение которого допустимо при беременности. Препарат начинает действовать через 20–30 мин после приема, поэтому принимать его следует за полчаса до отхода ко сну. T_{max} достигается через 2,4 ч, поэтому доксиламин помогает не просто уснуть, а еще и поддерживать сон, избавляя пациента от ночных пробуждений. Эффект длится до 7,5 ч, поэтому утром пациенту легче проснуться и встать, последствие доксиламина минимально. T_{1/2} элиминации длится 10,3 ч – через сутки после приема доксиламин полностью покидает организм и не обладает накопительным эффектом [20].

Эффективность и безопасность доксиламина

Доксиламин изучен меньше по сравнению с другими снотворными препаратами. Причиной тому служит его история. Доксиламин открыт в начале 1950-х годов и прошел

регистрацию как действующее вещество в 1956 г. В те годы еще не сложилась общепринятая сегодня трехэтапная процедура оценки эффективности и безопасности. Кроме того, в США, основном драйвере внедрения этой процедуры, традиционно более популярны препараты на основе дифенгидрамина. В США и Европе доксиламин с момента выхода на рынок относился к группе препаратов безрецептурного отпуска (over-the-counter, OTC).

Подробный анализ клинических исследований эффективности доксиламина приведен в обзоре К.Н. Стрыгина (2018 г.) и других работах. Снотворный эффект доксиламина сопоставим с золпидемом, при этом он обладает хорошей переносимостью и безопасностью. В ряде отечественных и зарубежных исследований показано, что у доксиламина мало выражено или отсутствует последствие, его хорошо переносят пациенты с инсомнией на фоне гипертонической болезни, а также что он эффективен при нарушениях сна в рамках аффективных и личностных расстройств [21, 22]. Таким образом, по совокупности данных об эффективности и безопасности доксиламин представляется приоритетным действующим веществом для коррекции нарушений сна у беременных. В РФ доступно несколько препаратов доксиламина, одним из которых является Слипзон® (KRKA, Словения).

Доксиламин (Слипзон®) следует применять для лечения острой инсомнии или преходящих нарушений сна, еще не сложившихся в полную картину клинического синдрома. Слипзон® применяется по 7,5 мг (1/2 таблетки) или 15 мг (1 таблетка) за 15–30 мин до отхода ко сну. В отдельных случаях доза может быть временно увеличена до 30 мг (2 таблетки). Продолжительность лечения обычно составляет от 2 до 5 дней, что позволяет купировать нарушение сна и не дать ему перейти в более устойчивую форму.

Безопасность доксиламина

Фармакокинетика и метаболизм доксиламина у человека отличаются от других млекопитающих, в частности крыс. Известно, что доксиламин метаболизируется ферментами цитохрома 2D6, 1A2, 2C9 и выводится в большей степени с мочой; T_{max} составляет 2,4 ч, $T_{1/2}$ составляет 10,3 ч. Фармакодинамика доксиламина дозозависима, интраназальное введение не превосходит пероральное [23–25].

Судя по исследованиям, проведенным на дифенгидраме, антигистаминные I поколения служат не только субстратом, но и ингибитором CYP 2D6. Это следует учитывать, назначая препараты, которые задействуют этот метаболический путь: метопролол, трамадол, антипсихотические препараты, трициклические антидепрессанты, антиаритмические препараты [26, 27]. Также известно, что флавоноиды в составе грейпфрутового сока способны влиять на активность ферментов, участвующих в метаболизме антигистаминных [28]. Неизвестно, значим ли этот эффект для доксиламина, однако желательно не сочетать его прием с грейпфрутовым соком.

Беременность и лактация

Доксиламин в виде монотерапии и в сочетании с пиридоксином безопасен для применения на протяжении всей беременности. Метаанализ 24 контролируемых исследований (около 200 тыс. женщин) показал, что применение антигистаминных препаратов в I триместре беременности не повышает риск врожденных аномалий или даже оказывает протективный эффект (отношение шансов 0,76, 95% доверительный интервал 0,60–0,94) [29]. Доксиламин – единственный из антигистаминных действующих веществ имеет категорию А безопасности во время беременности, по данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США.

В базе данных LactMed, посвященной фармакотерапии во время лактации, указано, что в маленьких дозах при эпизодическом приеме доксиламина нежелательные явления маловероятны. Исследований уровня доксиламина у матери и ребенка не проводилось. В одном телефонном исследовании в Канаде женщины указывали, что прием доксиламина в 10% случаев вызывает у ребенка раздражительность и колики, в 1,6% – сонливость. Ни в одном случае детям не потребовалась врачебная помощь [30]. Тем не менее ввиду ограниченности данных препараты доксиламина, доступные в РФ, запрещены для применения во время лактации.

Побочное действие

Антигистаминные действующие вещества практически не влияют на синтез и высвобождение гистамина, поэтому потенциальные нежелательные явления на фоне приема доксиламина могут возникнуть за счет его влияния на рецепторы. Сухость слизистой рта, обострение глаукомы и потенциальное снижение когнитивных функций связаны с М-холиноблокирующим действием. Нарушения сенсорных и моторных реакций – с гистаминаргическим и М-холиноблокирующим действием. Все антигистаминные препараты I поколения влияют на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При этом данных именно по доксиламину в литературе не встречается [31]. Так или иначе, рекомендуя доксиламин, следует также рекомендовать воздержаться от управления автомобилем в утренние часы. Антигистаминные препараты способны обострить течение глаукомы – состояния, связанного с повышенным внутриглазным давлением. В частности, описаны случаи повышения внутриглазного давления на фоне применения прометазина, циметидина, ранитидина [32]. Механизм этого эффекта связан со зрачковым блоком, который наступает из-за холиноблокирующего действия препарата. В связи с этим доксиламин, как и другие препараты с подобным действием, противопоказаны при закрытоугольной глаукоме.

Заключение

Слипзон® (доксиламин) – эффективный и безопасный снотворный препарат, разрешенный к применению во всех триместрах беременности ввиду доказанных безопасности и эффективности. Слипзон® следует рекомендовать при преходящих нарушениях сна или острой инсомнии на фоне одного или нескольких стрессовых факторов. Нормализация сна способствует стабилизации эмоционального состояния женщины, улучшению ее самочувствия и качества жизни. Слипзон® (доксиламин) также допустимо использовать в комплексном лечении нарушений сна во время беременности.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship with the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании KRKA. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнения.

Funding source. This study was supported by KRKA. During the preparation of the manuscript, the author maintained his independence of opinion.

Литература/References

- Wang R, Xu M, Yang W, et al. Maternal Sleep during Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13(7):1262-76. DOI:10.1111/jdi.13770
- Hawkins M, Marcus B, Pekow P, et al. Physical Activity and Sleep Quality and Duration During Pregnancy Among Hispanic Women: Estudio PARTO. *Behav Sleep Med*. 2019;17(6):804-17.
- Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., и др. Особенности паттерна сна при беременности. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;1-2:93-7 [Madaeva IM, Kolesnikova LI, Protopopova NV, et al. Features of the Sleep Pattern During Pregnancy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;1-2:93-7 (in Russian)].
- Yang Z, Zhu Z, Wang C, et al. Association between Adverse Perinatal Outcomes and Sleep Disturbances during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):166-74.
- Wong PF, D'Cruz R, Hare A. Sleep Disorders in Pregnancy. *Breathe (Sheff)*. 2022;18:220004.
- Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5 Suppl):S7-10.
- Poluektov MG, Tsentradze SL. A contemporary conception of insomnia syndrome and its treatments in view of International classification of sleep disorders. *Zhur Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova*. 2014;114(11):92-7.
- Sedov ID, Anderson NJ, Dhillon AK, Tomfohr-Madsen LM. Insomnia Symptoms during Pregnancy: A Meta-Analysis. *J Sleep Res*. 2021;30(1):e13207.
- Lee KA, Zaffke ME, McEnany G. Parity and Sleep Patterns during and after Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):14-8.
- Kalmbach DA, Cheng P, Drake CL. A Pathogenic Cycle between Insomnia and Cognitive Arousal Fuels Perinatal Depression: Exploring the Roles of Nocturnal Cognitive Arousal and Perinatal-Focused Rumination. *Sleep*. 2021;44(6):zsab028. DOI:10.1093/sleep/zsab028
- Lin X, Zhai R, Mo J, et al. How Do Maternal Emotion and Sleep Conditions Affect Infant Sleep: A Prospective Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):237. DOI:10.1186/s12884-022-04504-6
- Baratte-Beebe KR, Lee K. Sources of Midsleep Awakenings in Childbearing Women. *Clin Nurs Res*. 1999;8:386-97.
- Ляшенко Е.А., Левин О.С. Расстройства сна в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2017;1:22-8 [Liashenko IeA, Levin OS. Rasstroistva sna v klinicheskoi praktike. *Sovremennaiia terapiia v psikiatrii i nevrologii*. 2017;1:22-8 (in Russian)].
- Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing Benzodiazepines and Z-Drugs in Community-Dwelling Adults: A Scoping Review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16:19.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in Pregnancy. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1128-37.
- Sullivan SS, Guilleminault C. Emerging Drugs for Insomnia: New Frontiers for Old and Novel Targets. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009;14(3):411-22.
- McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, et al. British Association for Psychopharmacology Consensus Guidance on the Use of Psychotropic Medication Preconception, in Pregnancy and Postpartum 2017. *J Psychopharmacol*. 2017;31(5):519-52.
- Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2203-17.
- Martínez-Gómez MA, Carril-Avilés MM, Sagrado S, et al. Characterization of Antihistamine-Human Serum Protein Interactions by Capillary Electrophoresis. *J Chromatogr A*. 2007;1147(2):261-9.
- Friedman H, Greenblatt DJ, Scavone JM, et al. Clearance of the Antihistamine Doxylamine. Reduced in Elderly Men but Not in Elderly Women. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16(5):312-6.
- Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;2:45-53 [Burchakov DI, Tardov MV. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditsinskii sovet*. 2020;2:45-53 (in Russian)].
- Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):73-82 [Strigin KN. The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova*. 2018;118(4-2):73-82 (in Russian)].
- Allison M, Hale C. A Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Doxylamine in Subjects with Chronic Intermittent Sleep Impairment. *Drugs R D*. 2018;18(2):129-36.
- Pelser A, Müller DG, du Plessis J, et al. Comparative Pharmacokinetics of Single Doses of Doxylamine Succinate Following Intranasal, Oral and Intravenous Administration in Rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2002;23(6):239-44.
- Friedman H, Greenblatt DJ. The Pharmacokinetics of Doxylamine: Use of Automated Gas Chromatography with Nitrogen-Phosphorus Detection. *J Clin Pharmacol*. 1985;25(6):448-51.
- Hamelin B, Bouayad A, Méthot J, et al. Significant Interaction between the Nonprescription Antihistamine Diphenhydramine and the CYP2D6 Substrate Metoprolol in Healthy Men with High or Low CYP2D6 Activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(5):466-77.
- Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, et al. Diphenhydramine Alters the Disposition of Venlafaxine through Inhibition of CYP2D6 Activity in Humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):175-84.
- Bartra J, Valero AL, Del Cuvillo A, et al. Interactions of the H₁. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(Suppl. 1):29-36.
- Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy Outcome Following First Trimester Exposure to Antihistamines: Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. 1997;14(3):119-24.
- Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al. Prospective Follow-up of Adverse Reactions in Breast-Fed Infants Exposed to Maternal Medication. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1393-9.
- Popescu FD. H1 Antihistamines and Driving. *J Med Life*. 2008;1(3):262-8.
- Badhu BP, Bhattarai B, Sangraula HP. Drug-Induced Ocular Hypertension and Angle-Closure Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2013;2(3):173-6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Рецептивность эндометрия у женщин репродуктивного возраста при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии

Н.В. Аганезова[✉], С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили

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

Аннотация

Цель. Оценить экспрессию стероидных рецепторов (эстрогенов – ER и прогестерона – PR) в эндометрии в период имплантационного окна у женщин с нарушениями фертильности в анамнезе при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии в сравнении со здоровыми женщинами.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование. Основную группу (n=42) составили пациентки с «тонким» (7 мм > М-эхо ≥5 мм на 11–13-й день цикла по данным ультразвукового исследования) эндометрием, группу сравнения (n=10) – женщины с «абсолютно тонким» (<5 мм по данным ультразвукового исследования в преовуляторные дни) эндометрием (женщины обеих групп с бесплодием и невынашиванием беременности неясного генеза в анамнезе), в контрольную группу вошли 16 здоровых фертильных женщин. Выполняли пайпель-биопсию слизистой оболочки матки на 6–8-й день после овуляции, получали образец периферической крови для определения концентрации половых стероидов (эстрадиола – E₂ и прогестерона – P). Образцы эндометрия исследовали гистологическим и иммуногистохимическим (экспрессия ER, PR) методами.

Результаты. Все участницы исследования имели овуляторный цикл – P≥16,1 нмоль/л (6–8-й день после овуляции) и нормоэстрогемиию (E₂, пмоль/л). E₂/P сходное во всех когортах (p>0,05 для всех показателей). Показатели экспрессии ER, PR в эндометрии, сходные со здоровыми женщинами, выявлены у каждой 5-й женщины основной группы и группы сравнения (М-эхо – 4,8–3,1 мм): 21% (n=9 из 42) и 20% (n=2 из 10) соответственно. У 79% (n=41 из 52) участниц с «тонким» эндометрием и 80% (n=8 из 10) пациенток с «абсолютно тонким» эндометрием показатели экспрессии ER, PR в эндометриальных железах и ER в эндометриальной строме имели достоверные отличия (p<0,05) от показателей здоровых женщин. Различий экспрессии ER, PR в эндометрии у женщин в группах с гипопластическим эндометрием не выявлено (p>0,05).

Заключение. Величина М-эхо не является параметром, абсолютно определяющим нарушения гормонально-рецепторных характеристик эндометрия: у 20% участниц исследования с гипопластическим эндометрием показатели экспрессии ER, PR сопоставимы со здоровыми женщинами. Не выявлено различий экспрессии эндометриальных ER и PR у женщин с «тонким» и «абсолютно тонким» эндометрием.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, гипопластический эндометрий, «абсолютно тонкий» эндометрий, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Рецептивность эндометрия у женщин репродуктивного возраста при «тонком» и «абсолютно тонком» эндометрии. Гинекология. 2022;24(6):478–486. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201804

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Endometrial receptivity in women of reproductive age with "thin" and "absolutely thin" endometrium

Natalia V. Aganezova[✉], Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili

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

Abstract

Aim. To evaluate the expression of steroid receptors (estrogen [ER] and progesterone [PR]) in the endometrium during the implantation window in females with a history of fertility disorders in "thin" and "absolutely thin" endometrium versus healthy females.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted. The study group (n=42) included patients with "thin" endometrium (7 mm > M-echo ≥5 mm at cycle days 11–13 according to ultrasound); the comparison group (n=10) included females with "absolutely thin" (<5 mm according to ultrasound in the pre-ovulatory days) endometrium (females in both groups had a history of infertility and miscarriage of unclear reasons in the anamnesis); the control group included 16 healthy fertile females. A Pipelle biopsy of the uterine mucosa was performed on day 6–8 after ovulation, and a peripheral blood sample was obtained to measure the concentration of sex steroids (estradiol [E₂] and progesterone [P]). Endometrial samples were examined by histological and immunohistochemical methods (ER, PR expression).

Results. All study participants had an ovulatory cycle of P≥16.1 nmol/L (day 6–8 after ovulation) and normal estrogen levels (E₂, pmol/L). E₂/P was similar in all cohorts (p>0.05 for all measures). ER and PR expression in the endometrium similar to those in healthy females was detected in 20% of patients in the study and comparison groups (M-echo = 4.8–3.1 mm): 21% (9/42) and 20% (2/10), respectively. ER and PR expression in the endometrial glands and ER expression in the endometrial stroma were significantly different (p<0.05) from healthy females in 79% (41/52) of patients with "thin" endometrium and 80% (8/10) of patients with "absolutely thin" endometrium. No differences in the ER or PR expression in the endometrium in females with hypoplastic endometrium were found (p>0.05).

Conclusion. The M-echo value does not accurately determine endometrial hormonal-receptor abnormalities: 20% of the study participants with hypoplastic endometrium had ER and PR expression comparable to those in healthy females. No differences were found in the expression of endometrial estrogen and progesterone receptors in females with "thin" and "absolutely thin" endometrium.

Keywords: endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors, hypoplastic endometrium, "absolutely thin" endometrium, infertility, pregnancy failure

For citation: Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Endometrial receptivity in women of reproductive age with "thin" and "absolutely thin" endometrium. Gynecology. 2022;24(6):478–486. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201804

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

[✉]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

Введение

«Тонкий» эндометрий является сложным и малоизученным феноменом в контексте проблем репродукции у женщин [1]. Считается, что толщина слизистой тела матки является важным показателем, который часто применяют в качестве диагностического маркера благополучного наступления беременности. Однако прогностическое значение и пороговая величина М-эхо, являющиеся оптимальными для успешной имплантации плодного яйца, до сих пор остаются дискуссионными [2].

Впервые понятие «тонкий», или гипопластический, эндометрий введено Y. Gonen в 1989 г., который описал его как эндометрий толщиной менее 8 мм в преовуляторный период по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ). Данный термин введен в связи с тем, что установлена взаимосвязь между недостаточной величиной М-эхо и репродуктивными дисфункциями [2, 3].

Известно, что увеличение толщины слизистой тела матки происходит в пролиферативную фазу менструального цикла: к 11–13-му дню (при длительности цикла 28–30 дней) толщина нормального эндометрия должна быть более 7 мм по данным УЗИ с помощью трансвагинального датчика. Необходимо отметить, что в различных литературных источниках указаны разные варианты нижней границы нормальной величины М-эхо: в одних источниках это значение 8 мм и более, в других – 7 мм и более [4, 5]. Значение М-эхо 7 мм и более принято считать более обобщенным для нормальной толщины эндометрия. Следовательно, «тонким» является эндометрий, толщина которого при УЗИ составляет менее 7 мм в преовуляторный период [6, 7]. Патогенез недостаточной пролиферации слизистой тела матки при нормальном уровне стероидных гормонов в крови до сих пор мало изучен.

Главствующим фактором для успешного наступления беременности является рецептивность эндометрия. Считается, что наиболее благоприятные условия для имплантации плодного яйца создаются во время «окна имплантации», которое наступает на 6–8-й день после овуляции [8–10]. Одной из причин нарушений фертильности у женщин с гипопластическим эндометрием может быть изменение в нем гормонально-рецепторных взаимодействий [10, 11].

В доступной литературе практически отсутствуют данные о рецептивности гипопластического эндометрия. В проанализированных источниках не представлена информация о различии гормонально-рецепторного взаимодействия в «тонком» и «абсолютно тонком» (7 мм > М-эхо \geq 5 мм) эндометрии. Обсуждаемым остается вопрос, является ли гипопластический эндометрий (по данным УЗИ в преовуляторный период) самостоятельным показателем к сочетанному гистологическому и иммуногистохимическому исследованию его биоптатов.

Цель исследования – оценить экспрессию эндометриальных рецепторов половых стероидов (эстрадиола – E_2 и прогестерона – Р) в период «окна имплантации» у женщин с нарушениями фертильности в анамнезе при «тонком» эндометрии (7 мм > М-эхо \geq 5 мм по данным УЗИ) и при «абсолютно тонком» эндометрии (<5 мм по данным УЗИ) в сравнении со здоровыми фертильными женщинами.

Материалы и методы

Проведено проспективное сравнительное исследование, участницы которого разделены на 3 группы: основная группа (n=42) включала пациенток с «тонким» эндометрием, группа сравнения (n=10) – с «абсолютно тонким» эндометрием (в обеих группах – женщины с репродуктивными дисфункциями неясного генеза в анамнезе); контрольная группа (n=16) – здоровые женщины без гинекологической патологии.

Для основной группы и группы сравнения установлены следующие общие критерии включения: возраст участниц 20–40 лет; наличие репродуктивных дисфункций в анамнезе неясного генеза; овуляторный менструальный цикл; нормоанадротропное, нормопрولاктинемическое состояние и эутиреоз.

Дополнительным дифференцированным критерием включения для этих групп стала толщина эндометрия менее 7 мм по данным трансвагинального УЗИ на 11–13-й день менструального цикла (при его длительности 28–30 дней): для основной группы – «тонкий» эндометрий (7 мм > М-эхо \geq 5 мм), для группы сравнения – «абсолютно тонкий» эндометрий (М-эхо < 5 мм).

Критерии включения в контрольную группу: репродуктивный возраст 20–40 лет и отсутствие репродуктивных неудач в анамнезе.

Все участницы исследования подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии исключения одинаковы для всех женщин: соматическая патология в стадии декомпенсации или нестойкой ремиссии; системные аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и другие, за исключением аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе); злокачественные новообразования в настоящее время и/или в анамнезе; гормон-продуцирующие опухоли в прошлом/настоящем; ожирение (индекс массы тела \geq 30 кг/м²); личный и/или семейный тромботический анамнез или выявленные маркеры наследственных тромбофилий; аномалии развития матки; эндометриоз; наличие клинически значимых миоматозных узлов и/или наличие субмукозной миомы матки; прием препаратов половых гормонов менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Клинико-анамнестические данные пациенток собраны с помощью специально разработанных карт-анкет. Основные разделы освещали вопросы психосоциального статуса пациенток, их профессиональной деятельности, несколько разделов посвящено гинекологической и соматической патологии, а также вопросам семейного анамнеза (всего в анкете 5 разделов, суммарно включающих 303 вопроса).

Уровни гормонов в периферической крови определяли с помощью иммуноферментного и хемилюминесцентного методов. Всем пациенткам определяли уровни следующих гормонов: E_2 , Р, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), общий тестостерон, свободный тестостерон (FTest), дегидроэпиандростерона-сульфат (ДГЭА-С), 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП), пролактин, тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (FT₄). Получение образца крови из периферической вены и определение перечисленных гормонов проводили в дни,

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

Гогичашвили Ксения Эдуардовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118; SPIN-код: 8683-2954

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

Ksenia E. Gogichashvili – Graduate Student, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: kseniagogichashvili@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5430-7118; SPIN code: 8683-2954

Таблица 1. Содержание половых стероидных гормонов (E_2 , P) в периферической крови в цикле проведения пайпель-биопсии эндометрия (6–8-й д.п.о.) у женщин, включенных в исследование; значения уровней гонадотропинов, пролактина, некоторых половых стероидных гормонов, показателей функционирования щитовидной железы в периферической крови у женщин, включенных в исследование

Table 1. The concentration of sex steroid hormones (E_2 , P) in peripheral blood during Pipelle endometrial biopsy cycle (6–8 days after ovulation) in studied patients; levels of gonadotropin, prolactin, some sex steroid hormones, thyroid function indicators in peripheral blood of studied patients

Показатели	Группы	M±m			Референсные значения
		основная группа (7 мм > М-эхо ≥ 5 мм; n=42)	группа сравнения (М-эхо < 5 мм; n=10)	группа контроля (М-эхо ≥ 7 мм; n=16)	
E_2 , пмоль/л (6–8-й д.п.о.)		608,8±42,9	537,7±54,7	707,4±66,1	180–1070
P, нмоль/л (6–8-й д.п.о.)		47,5±3,7	48,2±8,8	39,1±4,9	16,1–59,1
E_2/P (6–8-й д.п.о.)		14,4±0,9	13,3±1,9	19,9±1,8	
ФСГ (2–3 д.м.ц.), МЕ/мл		7,9±0,3	9,3±0,6	6,2±0,5	1,8–11,3
ЛГ (2–3 д.м.ц.), мМЕ/мл		5,9±0,3	7,4±0,3	5,3±0,4	1,1–8,7
Пролактин, мМЕ/мл		295,1±16,2	266,6±26,1	285,4±25,7	70–566
17-ОНР (3–5 д.м.ц.), нмоль/л		1,8±0,1	1,6±0,1	1,7±0,5	0,3–2,8
ДГЭА-С (3–5 д.м.ц.), мкмоль/л		2,6±0,4	2,0±0,2	4,6±0,4	0,8–10,1
FTest (3–5 д.м.ц.), пмоль/л		1,6±0,1	1,4±0,3	4,1±0,2	0,1–9,89
ТТГ, мМЕ/мл		1,3±0,1	1,2±0,1	1,5±0,3	0,34–3,5
FT ₄ , нмоль/л		12,6±0,3	12,6±0,5	12,4±0,4	10,2–23,2

Примечание. Д.п.о. – день после овуляции, д.м.ц. – день менструального цикла, здесь и далее в табл. 3: для сравнений всех показателей $p > 0,05$.

указанные в клинических рекомендациях Минздрава России 2021 г. «Женское бесплодие» [12].

Гормональное обследование проводили при помощи тест-систем компаний «АлкорБио», Россия (ФСГ, ЛГ, ДГЭА-С, 17-ОНР, пролактин, ТТГ и FT₄); DRG Diagnostics, Германия (FTest); Beckman Coulter, США (E₂, P).

УЗИ органов малого таза с использованием высокочастотного вагинального датчика (частота 9–13 МГц) проводили всем участницам исследования на 11–13-й день менструального цикла (минимум в двух циклах подряд). Основные параметры, которые оценивались при сонографическом сканировании: величина М-эхо, динамика роста фолликулов, наличие ультразвуковых признаков овуляции.

Для получения образцов слизистой тела матки всем пациенткам выполняли аспирационную биопсию эндометрия с помощью специального урогенитального зонда типа Pipelle (Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd., Китай). Процедуру пайпель-биопсии проводили на 6–8-й день после овуляции на фоне нормобиоценоза урогенитального тракта. В течение менструального цикла, в котором планировалось инвазивное внутриматочное вмешательство, пациентки использовали барьерный метод контрацепции в виде мужского презерватива.

В день проведения биопсии слизистой тела матки получали образец периферической крови для определения уровней E_2 и P.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование пайпель-биоптатов слизистой тела матки проводили на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» (заведующая патологоанатомическим отделением – кандидат медицинских наук В.Н. Эллиниди). При помощи гистопроцессора Leica ASP200 (Германия) из полученного материала сформированы парафиновые блоки, с которых в дальнейшем выполнялись срезы толщиной 3–5 мкм при помощи микротомы Microm HM340E (Thermo Scientific, США). Для проведения гистологического исследования срезы окрашивались раствором гематоксилина и эозина.

Для оценки экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в железах и строме эндометрия ис-

пользован иммуногистохимический метод исследования (с помощью полимерного EnVision-метода с применением системы визуализации – DakoCytomation, Дания). Для окрашивания срезов использованы моноклональные мышинные антитела к ER (clone 1D5, RTU) и к PR (clone PgR 636, RTU).

При помощи микроскопа Leica DM200 проводили счет рецепторов половых стероидов в слизистой тела матки и рассчитывали H-score (Histochemical Score): H-score = 1 × (% клеток со слабо окрашенными ядрами) + 2 × (% клеток с умеренными окрашенными ядрами) + 3 × (% клеток с сильно окрашенными ядрами). Значения H-score в диапазоне от 0 до 300 [13].

Локальный этический комитет ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» утвердил протокол исследования (выписка из протокола №10 от 09.11.2016, выписка из протокола №8 от 11.11.2020). Протокол данного исследования соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (последняя редакция 2013 г., Форталеза, Бразилия).

Обработка полученных результатов проводилась в программе Statistica portable v.13.5 (TIBCO Software Inc., США). Количественные показатели представлены в формате M±m, их оценивали при помощи непараметрических методов (критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни). Для изучения статистических взаимосвязей между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст участниц исследования (все женщины от 20 до 40 лет) достоверно не различался: в основной группе он составил 32,3±0,7 года, в группе сравнения – 33,4±1,2 года, в контрольной группе – 32,5±0,6 года ($p > 0,05$).

Средний возраст менархе во всех группах соответствовал среднепопуляционному и не имел достоверных различий: в основной группе – 12,7±0,2 года (от 10 до 16 лет), в группе сравнения – 12,3±0,2 года (от 11 до 13 лет) и в контрольной группе – 12,9±0,7 года (от 11 до 15 лет; $p > 0,05$). Длитель-

Таблица 2. Показатели экспрессии ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, в зависимости от толщины эндометрия**Table 2. ER and PR expression in the endometrium of studied patients in relation to endometrial thickness**

Группы	M±m			p
	основная группа (7 мм > М-эхо ≥5 мм; n=42)	группа сравнения (М-эхо <5 мм; n=10)	группа контроля (М-эхо ≥7 мм; n=16)	
ER в железах	184,1±12,8	190,0±27,1	113,7±8,3	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,004$
ER в строме	161,7±12,4	161,0±24,1	80,6±8,7	$p_{1-2}=0,9$ $p_{1-3}=3 \times 10^{-4}$ $p_{2-3}=0,001$
PR в железах	190,5±16,9	171,0±42,3	28,1±2,4	$p_{1-2}=0,6$ $p_{1-3}=1 \times 10^{-7}$ $p_{2-3}=2 \times 10^{-4}$
PR в строме	264,8±5,8	273,0±4,7	285,0±1,8	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,01$

ность менструального цикла сопоставима во всех группах: в основной группе – 31,2±0,6 дня, в группе сравнения – 30,7±0,8 дня, в группе контроля – 30,9±0,9 дня ($p>0,05$).

Уровни проанализированных гормонов у всех участниц исследования – в пределах референсных значений; все пациентки имели овуляторный менструальный цикл и нормальные уровни E_2 в крови. Данные показатели не имели достоверных различий в группах ($p>0,05$); табл. 1.

Для проведения сочетанного гистологического и иммуногистохимического исследований (экспрессия ER, PR) эндометрия всем женщинам на 6–8-й день после овуляции выполняли пайпель-биопсию слизистой оболочки матки. У всех участниц контрольной группы (n=16) показатели экспрессии ER и PR в эндометрии имели следующие характеристики: низкая экспрессия ER, PR в железах, снижение экспрессии ER в строме и высокая экспрессия PR в строме эндометрия [14]. В зависимости от толщины эндометрия проведен сравнительный анализ среди групп. Между здоровыми фертильными женщинами из контрольной группы и участницами, имеющими репродуктивные дисфункции в анамнезе (основная группа и группа сравнения), отмечены существенные различия по всем показателям экспрессии ($p<0,01$), кроме экспрессии PR в строме. Между когортами женщин с «тонким» и «абсолютно тонким» эндометрием достоверных различий в уровнях экспрессии рецепторов половых стероидов не выявлено ($p>0,05$); табл. 2.

При проведении гистологического исследования образцов слизистой тела матки у всех 100% женщин из группы

контроля (n=16) определены полноценные секреторные преобразования эндометрия. Среди женщин с «тонким» эндометрием полноценная среднесекреторная фаза трансформации слизистой тела матки наблюдалась в 24% случаев (n=10 из 42), в группе сравнения – в 30% случаев (n=3 из 10). Уровни половых стероидов в крови (E_2 и P) в зависимости от секреторной трансформации эндометрия сравнимы у женщин всех трех групп ($p>0,05$); табл. 3.

При сравнении результатов экспрессии рецепторов половых стероидов в эндометрии в соотношении с данными гистологического заключения при полноценных секреторных преобразованиях слизистой тела матки не выявлено достоверных различий ($p>0,05$) между когортами женщин из группы контроля и женщинами с синдромом гипопластического эндометрия. При сравнении иммуногистохимических характеристик эндометрия (экспрессия ER и PR) в зависимости от полноценных/неполноценных преобразований слизистой оболочки тела матки между участницами с «тонким» и «абсолютно тонким» эндометрием в данных когортах выявлены существенные различия ($p<0,05$); табл. 4.

«Имуногистохимическая характеристика» (экспрессия ER, PR) слизистой оболочки матки здоровых фертильных женщин определена как полноценный вариант гормон-рецепторных взаимодействий в эндометрии: иммунофенотип (ИФТ)-1 [14]. У каждой 5-й женщины из основной группы и группы сравнения выявлены характеристики экспрессии рецепторов половых стероидов, сходные со здоровыми женщинами, – у 21% (n=9) женщин с «тонким» эндометрием и у 20% (n=2) женщин с «абсолютно тонким» эндометрием. У остальных участниц основной группы и группы сравнения – у 79% женщин (n=33) и у 80% женщин (n=8) соответственно – установлены отличные от группы контроля варианты гормон-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки: при иммуногистохимическом исследовании эндометрия выявлена изолированная или сочетанная гиперэкспрессия ER и/или PR в железах и/или строме слизистой тела матки (ИФТ-2, 3, 4).

При сравнении результатов гистологического заключения с результатами иммуногистохимического анализа образцов эндометрия в некоторых случаях выявлено их несоответствие. При полноценной секреторной трансформации эндометрия до 10% участниц с синдромом гипопластического эндометрия имели гормон-рецепторные характеристики эндометрия, отличные (ИФТ-2, 3, 4) от здоровых женщин (в основной группе – n=2 из 42, в группе сравнения – n=1 из 8). У 1 участницы из основной группы выявлен нормальный гормон-рецепторный «ответ» эндометрия (ИФТ-1) при неполноценной фазовой трансформации слизистой тела матки.

Участницы исследования разделены на подгруппы в зависимости от величины М-эхо («тонкий» и «абсолютно тонкий» эндометрий) и варианта гормон-рецепторного «ответа» слизистой оболочки матки (ИФТ-1 и ИФТ-2, 3, 4) для

Таблица 3. Содержание E_2 и P в периферической крови в цикле проведения пайпель-биопсии эндометрия (6–8-й д.п.о.) у женщин, включенных в исследование, в соотношении с секреторной трансформацией эндометрия**Table 3. The concentration of E_2 and P in peripheral blood during the Pipelle endometrial biopsy cycle (6–8 days after ovulation) in studied patients; in relation to endometrial secretory transformation**

Секреторная трансформация эндометрия	M±m				
	основная группа (7 мм > М-эхо ≥5 мм; n=42)		группа сравнения (М-эхо <5 мм; n=10)		группа контроля (М-эхо ≥7 мм; n=16)
	полноценная (n=10)	неполноценная (n=32)	полноценная (n=3)	неполноценная (n=7)	полноценная (n=16)
E_2 , пмоль/л (6–8-й д.п.о.)	585,9±98,9	616,0±48,0	608,1±48,8	567,6±74,6	707,4±66,1
P, нмоль/л (6–8-й д.п.о.)	42,1±9,3	49,2±3,9	54,9±9,6	36,8±6,3	39,1±4,9
E_2/P	15,9±2,3	13,9±1,1	19,0±1,7	15,2±2,5	19,9±1,8

Таблица 4. Показатели экспрессии ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, в соотношении с гистологической характеристикой эндометрия**Table 4. ER and PR expression in the endometrium of studied patients in relation to the histological characteristics of the endometrium**

Группы	M±m					p
	основная группа (7 мм > М-эхо ≥ 5 мм; n=42)		группа сравнения (М-эхо < 5 мм; n=10)		группа контроля (М-эхо ≥ 7 мм; n=16)	
	полноценная (n=10)	неполноценная (n=32)	полноценная (n=3)	неполноценная (n=7)	полноценная (n=16)	
	1	2	3	4	5	
ER в железах	120,0±23,9	204,1±13,4	113,3±47,0	222,8±25,7	113,7±8,3	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{1-4}=0,01$ $p_{1-5}=0,8$ $p_{2-3}=0,04$ $p_{2-4}=0,5$ $p_{2-5}=4 \times 10^{-5}$ $p_{3-4}=0,04$ $p_{3-5}=1,0$ $p_{4-5}=3 \times 10^{-5}$
ER в строме	123,0±21,9	173,7±14,3	120,0±17,3	178,6±32,0	80,6±8,7	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{1-4}=0,1$ $p_{1-5}=0,05$ $p_{2-3}=0,3$ $p_{2-4}=0,9$ $p_{2-5}=6 \times 10^{-5}$ $p_{3-4}=0,3$ $p_{3-5}=0,1$ $p_{4-5}=6 \times 10^{-4}$
PR в железах	50,0±30,1	234,4±12,3	100,0±100,0	201,4±43,4	28,1±2,4	$p_{1-2}=1 \times 10^{-8}$ $p_{1-3}=0,5$ $p_{1-4}=0,009$ $p_{1-5}=0,4$ $p_{2-3}=0,009$ $p_{2-4}=0,3$ $p_{2-5}=1 \times 10^{-7}$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{3-5}=0,1$ $p_{4-5}=4 \times 10^{-6}$
PR в строме	249,0±18,2	269,7±5,0	283,3±3,3	268,6±5,9	285,0±1,8	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{1-4}=0,4$ $p_{1-5}=0,1$ $p_{2-3}=0,4$ $p_{2-4}=0,9$ $p_{2-5}=0,06$ $p_{3-4}=0,2$ $p_{3-5}=0,7$ $p_{4-5}=0,2$

анализа уровней гормонов в данных когортах. Не выявлено достоверных различий по данным показателям ($p > 0,05$); табл. 5. Значимые различия наблюдались исключительно в толщине эндометрия между контрольной группой и женщинами с репродуктивными дисфункциями в анамнезе.

В исследуемых когортах женщин проведен сравнительный анализ экспрессии ER и PR в эндометрии. Экспрессия PR в строме слизистой тела матки в группах и подгруппах достоверно не различалась ($p > 0,05$); табл. 6. «Иммуногистохимическая характеристика» эндометрия у женщин с нарушенным эндометриальным «ответом» (ИФТ-2, 3, 4) существенно отличалась от таковой у пациенток основной группы и группы сравнения с нормальными гормон-рецепторными эндометриальными характеристиками (ИФТ-1) и у женщин контрольной группы (ИФТ-1; $p < 0,01$). Показатели экспрессии рецепторов половых стероидов не различались у женщин с синдромом гипопластического эндометрия и нарушениями репродуктивной функции в анамнезе, имеющих полноценные гормонально-рецепторные характеристики эндометрия, и у здоровых женщин ($p > 0,05$); см. табл. 6.

Обсуждение

Эндометриальная дисфункция, в том числе синдром гипопластического эндометрия, является серьезной проблемой репродуктивного здоровья женщин во всем мире [15]. Толщина эндометрия является одним из важных факторов для успешного наступления беременности. Считается, что слизистая тела матки, толщина которой в преовуляторные дни (на 11–13-й день менструального цикла по данным ультразвукового сканирования) менее 7 мм, является «тонкой», что может снижать вероятность наступления беременности [4–6]. Однако в изученной литературе описаны случаи успешной имплантации плодного яйца при «абсолютно тонком» эндометрии: при величине М-эхо 4 мм [16, 17]. Учитывая эти двойственные данные, дискуссионным остается вопрос, является ли «тонкий» эндометрий обязательной причиной нарушений фертильности у женщин репродуктивного возраста.

Известно, что для наступления беременности важными являются не значение толщины эндометрия или уровень половых стероидов в крови, а полноценные гормонально-

Таблица 5. Содержание E₂, P в периферической крови в цикле проведения биопсии эндометрия (6–8-й д.п.о.) у женщин, включенных в исследование; значения уровней гонадотропинов, пролактина, некоторых половых стероидных гормонов (17-ОНР, ДГЭА-С, FTest), показателей функционирования щитовидной железы в периферической крови, значение М-эхо (по данным УЗИ на 11–13-й д.м.ц.) у женщин, включенных в исследование

Table 5. The concentration of E₂ and P in peripheral blood during the endometrial biopsy cycle (6–8 days after ovulation) in studied patients; levels of gonadotropin, prolactin, some sex steroid hormones (17-OHP, DHEA-S, FTest), thyroid function indicators in peripheral blood, M-echo value (according to ultrasound on the 11–13 day of the menstrual cycle) of studied patients

Показатели	Группы Вариант ИФТ	M±m				p	
		основная группа (7 мм > М-эхо ≥ 5 мм; n=42)		группа сравнения (М-эхо < 5 мм; n=10)			группа контроля (М-эхо ≥ 7 мм; n=16)
		ИФТ-1 (n=9)	ИФТ-2, 3, 4 (n=33)	ИФТ-1 (n=2)	ИФТ-2, 3, 4 (n=8)		ИФТ-1 (n=16)
	1	2	3	4	5		
E ₂ , пмоль/л (6–8-й д.п.о.)		663,9±31,2	593,8±42,4	656,2±14,8	588,1±64,6	707,4±66,1	>0,05
P, нмоль/л (6–8-й д.п.о.)		44,1±11,4	48,5±3,6	51,6±5,5	38,7±5,5	39,1±4,9	>0,05
E ₂ /P (6–8-й д.п.о.)		16,9±2,3	17,7±1,1	15,6±1,8	15,9±2,1	19,9±1,8	>0,05
ФСГ (2–3-й д.м.ц.), МЕ/мл		8,9±0,4	7,6±0,4	7,2±0,1	9,6±0,6	6,2±0,5	>0,05
ЛГ (2–3-й д.м.ц.), мМЕ/мл		6,9±0,3	5,7±0,4	6,8±0,1	6,4±0,4	5,3±0,4	>0,05
Пролактин, мМЕ/мл		276,1±39,4	300,4±17,9	263,0±4,0	267,6±34,2	285,4±25,7	>0,05
17-ОНР (3–5-й д.м.ц.), нмоль/л		1,4±0,1	1,9±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1	1,7±0,5	>0,05
ДГЭА-С (3–5-й д.м.ц.), мкмоль/л		1,9±0,2	2,8±0,5	1,7±0,1	2,1±0,3	4,6±0,4	>0,05
FTest (3–5-й д.м.ц.), пмоль/л		1,2±0,1	2,7±0,2	3,0±0,1	1,4±0,3	4,1±0,2	>0,05
ТТГ, мМЕ/мл		1,4±0,2	1,2±0,1	2,3±0,1	1,1±0,1	1,5±0,3	>0,05
FT ₄ , нмоль/л		12,9±0,5	12,4±0,3	11,9±0,2	12,6±0,5	12,4±0,4	>0,05
<i>Для сравнений всех показателей p>0,05</i>							
М-эхо, мм (11–13-й д.м.ц.)		6,3±0,1	6,0±0,1	3,9±0,8	4,3±0,8	8,3±0,8	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=1 \times 10^{-4}$ $p_{1-4}=1 \times 10^{-5}$ $p_{1-5}=1 \times 10^{-8}$ $p_{2-3}=6 \times 10^{-5}$ $p_{2-4}=1 \times 10^{-5}$ $p_{2-5}=1 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=0,3$ $p_{3-5}=5 \times 10^{-6}$ $p_{4-5}=1 \times 10^{-7}$

рецепторные взаимодействия в слизистой тела матки [18, 19]. Изучение эндометрия в период «окна имплантации» началось более 60 лет назад в США, когда ученые описали секреторные преобразования в слизистой оболочке матки [20]. В настоящее время авторы сходятся во мнении, что изолированное гистологическое исследование не дает достаточной информации о рецептивности эндометрия. Появление иммуногистохимического метода оценки уровней экспрессии ER и PR в образцах эндометрия позволило получить новые данные о влиянии половых стероидов на слизистую оболочку тела матки [21, 22].

В последние несколько лет феномен «тонкого» эндометрия представляет все больший интерес для современных ученых. Однако в проанализированной литературе до сих пор нет достаточных данных о рецептивности «тонкого» эндометрия и не описано, является ли толщина эндометрия менее 5 мм прогностическим маркером еще более существенных нарушений гормон-рецепторных взаимодействий в нем.

В данном исследовании мы провели сравнительный анализ показателей экспрессии ER и PR в слизистой тела матки при различной толщине гипопластического эндометрия у женщин с анамнезом бесплодия или невынашивания беременности неясного генеза в сравнении со здоровыми женщинами без неудач репродукции; также мы провели более подробный анализ в подгруппах при различных гистологических и гормон-рецепторных характеристиках эндометрия в соотношении с толщиной гипопластического эндометрия.

Все женщины, включенные в исследование, имели овуляторный уровень P ($P \geq 16,1$ нмоль/л) и уровень E₂, соответствующий референсным значениям. Не выявлено достовер-

ных различий уровней E₂ и P в соотношении с вариантами гормон-рецепторных характеристик эндометрия и различной величиной М-эхо.

В нашем исследовании при определении экспрессии ER и PR выявлено, что каждая 5-я участница с гипопластическим эндометрием и репродуктивными дисфункциями в анамнезе имеет сходные со здоровыми женщинами варианты гормон-рецепторных характеристик эндометрия – 21% женщин (n=9 из 42) в основной группе и 20% женщин (n=2 из 10) в группе сравнения. Подобных сведений мы не встретили в доступных современных публикациях. Косвенными свидетельствами, согласующимися с нашими результатами у каждой 5-й женщины с «тонким» эндометрием, являются клинические наблюдения успешной имплантации бластоцисты и доношивания беременности у женщин с гипопластическим эндометрием [16, 17].

Результаты представленной нами работы, отражающие тенденции экспрессии рецепторов половых стероидов в железах и строме эндометрия на 6–8-й день после овуляции в дни «окна имплантации» у здоровых женщин в нашей контрольной группе, совпадают с известными ранее данными о показателях экспрессии ER и PR в секреторную фазу трансформации эндометрия [9]. Повышенные показатели экспрессии ER и PR в железах эндометрия при «эндометриальной недостаточности лютеиновой фазы» менструального цикла у пациенток в данной работе и более ранних наших исследованиях [10] сопоставимы с исследованиями Г.Х. Толибовой (2018 г.) [23]. При гипопластическом эндометрии в условиях нормоэстрогемии мы выявили сходные закономерности экспрессии эндометриальных ER и PR при

Таблица 6. Показатели экспрессии ER и PR в эндометрии у женщин, включенных в исследование, в соотношении с характером гормон-рецепторного статуса эндометрия

Table 6. ER and PR expression in the endometrium of studied patients in relation to the hormone-receptor status of the endometrium

Группы Варианты ИФТ Показатели (6–8-й д.п.о.)	M±m					p
	основная группа (7 мм > М-эхо ≥ 5 мм; n=42)		группа сравнения (М-эхо < 5 мм; n=10)		группа контроля (М-эхо ≥ 7 мм; n=16)	
	ИФТ-1 (n=9)	ИФТ-2, 3, 4 (n=33)	ИФТ-1 (n=2)	ИФТ-2, 3, 4 (n=8)	ИФТ-1 (n=16)	
	1	2	3	4	5	
ER в железах	92,2±13,3	209,1±12,8	85,0±35,0	216,2±23,2	113,7±8,3	$p_{1-2}=5 \times 10^{-5}$ $p_{1-3}=0,8$ $p_{1-4}=2 \times 10^{-4}$ $p_{1-5}=0,2$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,8$ $p_{2-5}=1 \times 10^{-5}$ $p_{3-4}=0,03$ $p_{3-5}=0,3$ $p_{4-5}=4 \times 10^{-5}$
ER в строме	110,0±20,1	175,7±14,1	105,0±15,0	175,0±27,9	80,6±8,7	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,9$ $p_{1-4}=0,04$ $p_{1-5}=0,1$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,9$ $p_{2-5}=4 \times 10^{-5}$ $p_{3-4}=0,04$ $p_{3-5}=0,3$ $p_{4-5}=5 \times 10^{-4}$
PR в железах	32,2±12,4	233,6±13,4	0	213,7±39,6	28,1±2,4	$p_{1-2}=1 \times 10^{-7}$ $p_{1-3}=0,3$ $p_{1-4}=4 \times 10^{-4}$ $p_{1-5}=0,7$ $p_{2-3}=2 \times 10^{-4}$ $p_{2-4}=0,5$ $p_{2-5}=1 \times 10^{-7}$ $p_{3-4}=0,01$ $p_{3-5}=0,1$ $p_{4-5}=1 \times 10^{-6}$
PR в строме	245,5±20,0	270,0±4,9	285,0±5,0	270,0±5,3	285,0±1,8	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,4$ $p_{1-4}=0,3$ $p_{1-5}=0,06$ $p_{2-3}=0,4$ $p_{2-4}=1,0$ $p_{2-5}=0,05$ $p_{3-4}=0,2$ $p_{3-5}=1,0$ $p_{4-5}=0,07$

достоверных отличиях от группы контроля. В то же время в работе М. Gao и соавт. (2018 г.) [22] описано снижение экспрессии ER в железах и строме эндометрия в секреторной фазе при «тонкой» слизистой оболочке тела матки по сравнению с эндометрием нормальной толщины. Однако в работе М. Gao и соавт. (2018 г.) [22] не указано, сопоставимы ли результаты оценки содержания E₂ и P в крови и отмечены ли различия в репродуктивном анамнезе у женщин с различной толщиной эндометрия. В целом можно предположить, что величина М-эхо при «тонком» эндометрии не является фактором, безусловно влияющим на экспрессию ER и PR в слизистой тела матки.

Ранее мы описывали исследование, в котором проводили сравнение рецептивности эндометрия у женщин с нормальной толщиной слизистой оболочки матки и «тонким» эндометрием [10]. По результатам работы мы определили, что у каждой 5-й участницы с толщиной эндометрия менее 7 мм гормон-рецепторные характеристики слизистой тела матки соответствовали таковым у здоровых женщин. В текущем исследовании при разделении участниц с гипопластиче-

ским эндометрием на «тонкий» и «абсолютно тонкий» нами получены данные, что нормальный гормон-рецепторный «ответ» эндометрия встречается также у 20% женщин, независимо от величины «гипопластического М-эхо».

Иммуногистохимический метод исследования с оценкой экспрессии рецепторов половых стероидов позволяет определить недостаточность лютеиновой фазы у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе на эндометриальном уровне. У большинства женщин при гипопластическом эндометрии при нормальной гистологической картине фазовой трансформации эндометрия определены гормон-рецепторные характеристики, сходные со здоровыми женщинами. Однако у 5% женщин (n=2 из 42) из основной группы и у 10% участниц (n=1 из 10) из группы сравнения при полноценной секреторной трансформации эндометрия наблюдались отличные от здоровых варианты экспрессии ER и PR в слизистой оболочке матки. И наоборот, у 1 участницы из основной группы при ИФТ, как у здоровых фертильных женщин (ИФТ-1), наблюдалась неполноценная секреторная трансформация эндометрия по данным гистологического исследования. Гисто-

логический метод исследования эндометриальных биоптатов у женщин с репродуктивными дисфункциями является рутинным в практике врача – акушера-гинеколога, но в ряде случаев только гистологического описания эндометрия недостаточно, так как отсутствует детальное представление о рецептивности слизистой оболочки тела матки, что является главенствующим в вопросе успешной имплантации плодного яйца.

В целом по результатам представленного исследования отмечено, что малая величина М-эхо (<7 мм) по данным трансвагинального УЗИ в преовуляторный период не является самой важной характеристикой слизистой оболочки матки в контексте нарушений фертильности. Более того, нельзя однозначно сказать, что, чем меньше толщина «тонкого» эндометрия, тем больше вероятность нарушений его рецептивности. Выявление «гипопластического эндометрия» без анамнеза нарушений фертильности не является абсолютным предиктором неудач репродукции, и тем более такая изолированная характеристика эндометрия, как ультразвуковая величина М-эхо, – не основание для углубленного изучения эндометриальных биоптатов. Именно повторные нарушения репродуктивной функции в анамнезе, а не изменения толщины эндометрия как самостоятельное показание являются основанием для детального комплексного исследования образцов слизистой тела матки. Это соответствует рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (2017 г.) [24].

Заключение

Величина эндометриального М-эхо не является параметром, в полной мере определяющим экспрессию ER и PR в слизистой тела матки. Экспрессия рецепторов половых стероидов, сходная со здоровыми фертильными женщинами, возможна как при «тонком» эндометрии, так и при «абсолютно тонком». По данным нашего исследования, каждая 5-я женщина с репродуктивными дисфункциями в анамнезе и гипопластическим эндометрием имеет такие же гормон-рецепторные характеристики слизистой оболочки тела матки, как и женщины без нарушений в репродуктивной системе. Нами не выявлено различий экспрессии ER и PR в гипопластическом эндометрии при «тонкой» и «абсолютно тонкой» слизистой оболочке матки, а 20% женщин в обеих когортах имели сходные со здоровыми женщинами показатели экспрессии ER и PR. Таким образом, недостаточная пролиферация эндометрия, безусловно, может быть причиной нарушений фертильности у женщин, но только в сочетании с нарушениями эндометриального рецепторного аппарата. У пациенток с гипопластическим эндометрием в преовуляторный период и с анамнезом репродуктивных дисфункций необходимо выполнять сочетанное (гистологическое и иммуногистохимическое) исследование эндометриальных образцов с целью изучения их рецептивности.

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. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», выписки из протокола №10 от 09.11.2016, №8 от 11.11.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study protocol was approved by the local ethical committee of the Mechnikov North-Western State Medical University, excerpts from meeting minutes №10 dated 09.11.2016, №8 dated 11.11.2020. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность кандидату медицинских наук В.Н. Эллиниди (на момент проведения данного исследования – заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова») за методологическую помощь и исследование образцов эндометрия при проведении данного исследования.

Acknowledgements. Authors express gratitude to V.N. Ellinidi, Ph.D. (at the time of this study, she was the head of the pathology department of the Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine) for methodological assistance and examination of endometrial samples during this study.

Литература/References

1. Шнейдерман М.Г., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю., и др. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология*. 2014;16(3):67-71 [Schneiderman MG, Kalinina EA, Smolnikova VYu. Thin endometrium – combined non-hormonal treatment during the process of preparing to the IVF program. *Gynecology*. 2014;16(3):67-71 (in Russian)].
2. Афан А.И., Долгушина Н.В. Тонкий эндометрий в клинике вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Гинекология*. 2014;16(5):78-83 [Afyar AI, Dolgushina NV. Thin endometrium in ivf practice (literature review). *Gynecology*. 2014;16(5):78-83 (in Russian)].
3. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, et al. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: A possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1989;52:44650. DOI:10.1016/S0015-0282(16)60916-0
4. Mouhayar Y, Fransiak JM, Sharara FI. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):607-11.
5. Xi J, Cheng J, Jin CC, et al. Electroacupuncture Improves Pregnancy Outcomes in Rats with Thin Endometrium by Promoting the Expression of Pinopode Related Molecules. *BioMed Res Int*. 2021:6658321.

6. Попова М.В., Луцки В.В., Рыкова Д.В., и др. Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(1):86-9 [Popova MV, Lutsik VV, Rykova DV, et al. Tonkii endometrii kak prichina reproduktivnykh poter' i neudachnykh popytok EKO (obzor literatury). *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i*. 2020;25(1):86-9 (in Russian)].
7. Zhang J, Sun YF, Xu YM, et al. Effect of Endometrium Thickness on Clinical Outcomes in Luteal Phase Short-Acting GnRH-a Long Protocol and GnRH-Ant Protocol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:578783.
8. Paulson RJ. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111:609-10.
9. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):29-36 [Melkozzerova OA, Bashmakova NV, Esareva AV. Problems of embryo/endometrium communication: Markers of dysfunction and mechanisms of action. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):29-36 (in Russian)].
10. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Характеристики рецептивности эндометрия у женщин с различной толщиной эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):108-21 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108-21 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303
11. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Оперативная гинекология*. 2018;2(35):7-17 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Tainy reproduktivnykh neudach: "tonkii" endometrii. *Operativnaia ginekologiya*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
12. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.В., и др. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ. М., 2021 [Korsak VS, Dolgushina NV, Korneeva IV, et al. Zhenskoe besplodie (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniiu). *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia) MZ RF Moscow*, 2021 (in Russian)].
13. Эллиниди В.Н., Анিকেва Н.В., Максимова Н.А. Практическая иммуногистохимия (методические рекомендации). СПб.: ВЦЭРМ МЧС России, 2002 [Ellinidi VN, Anikeeva NV, Maksimova NA. *Prakticheskaiia immunogistotsitokhimiia (metodicheskie rekomendatsii)*. Saint Petersburg: VTsERM MChS Rossii, 2002 (in Russian)].
14. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю., и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;2(62):63-7 [Aganezov SS, Ellinidi VN, Ponomarenko KYu, et al. Features of the hormone-receptor interaction in the endometrium during ovulatory menstrual cycle in women with reproductive failure. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2018;2(62):63-7 (in Russian)].
15. Lv H, Zhao G, Jiang P, et al. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(8):e2115912119. DOI:10.1073/pnas.2115912119
16. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Human Reprod*. 1998;13(6):1550-2.
17. Check JH, Dietterich C, Check ML, Katz Y. Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(2-3):93-4.
18. Пономаренко К.Ю. Характеристика гормон-рецепторного аппарата эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2018 [Ponomarenko KIu. *Kharakteristika gormon-retseptornogo apparata endometriia u zhenshchin s narusheniiami reproduktivnoi funktsii: dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg*, 2018 (in Russian)].
19. Кузьмина А.В. Характеристика протеомного уровня рецептивности эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2020 [Kuz'mina AV. *Kharakteristika proteomnogo urovnia retseptivnosti endometriia u zhenshchin s narusheniiami reproduktivnoi funktsii: dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg*, 2020 (in Russian)].
20. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2013;19(4):51-60 [Boiarskii KIu, Gaidukov SN, Pal'chenko NA. Modern look on endometrial receptivity and thin endometrium in art cycles (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;19(4):51-60 (in Russian)].
21. Dvoran M, Vodieka J. Implantation and diagnostics of endometrial receptivity. *Ceska Gynecol Fall*. 2018;83(4):291-8.
22. Gao M, Cao C, Zhang X, et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):544-7.
23. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клинико-морфологическая диагностика: дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2018 [Tolibova GKk. *Endometrial'naia disfunktsiia u zhenshchin s besplodiem: patogeneticheskie determinanty i kliniko-morfologicheskaiia diagnostika: dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg*, 2018 (in Russian)].
24. Recurrent pregnancy loss. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2017;153.

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Влияние комбинированных оральных контрацептивов с эстрогеном, идентичным натуральному, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода

В.И. Комедина[✉], С.В. Юренева, С.Ю. Кузнецов

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

Аннотация

Цель. Изучить влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с эстрогеном, идентичным натуральному, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода.

Материалы и методы. Женщины в период менопаузального перехода, нуждающиеся в контрацепции, разделены на 2 группы. В 1-й группе (19 человек) пациентки принимали КОК, содержащий эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG), с динамическим режимом дозирования, во 2-й группе (19 человек) – монофазный КОК, содержащий 17 β -эстрадиол/номегэстрола ацетат (E2/NOMAC), в течение 6 мес. Проводилась оценка артериального давления (АД), параметров углеводного и липидного обмена, лептина, адипонектина, С-реактивного белка, мочевой кислоты, исследование композиционного состава тела методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии исходно и на фоне 6 мес терапии.

Результаты. Значимых изменений массы и композиционного состава тела через 6 мес использования КОК в обеих группах не обнаружено. КОК с E2V/DNG не оказывал значимого влияния на уровень АД и всех определяемых метаболических параметров. У женщин, принимающих КОК с E2/NOMAC, выявлено повышение по сравнению с исходными значениями уровня глюкозы натощак – 4,85 (0,43) и 5,30 (0,37) ммоль/л ($p=0,002$), инсулина – 4,97 (2,35) и 8,82 (4,67) мкЕд/мл ($p=0,012$), индекса НОМА – 1,06 (0,54) и 1,88 (0,75); $p=0,010$ соответственно, при этом показатели оставались в пределах референсных значений.

Заключение. КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, не влияют на композиционный состав тела и не оказывают существенного негативного воздействия на уровень АД и метаболические параметры у женщин в период менопаузального перехода, что свидетельствует о приемлемости использования этих препаратов с позиции их метаболических эффектов у данной группы пациентов.

Ключевые слова: менопаузальный переход, комбинированные оральные контрацептивы, эстрадиола валерат, номегэстрола ацетат, диеногест, композиционный состав тела, липиды, углеводный обмен

Для цитирования: Комедина В.И., Юренева С.В., Кузнецов С.Ю. Влияние комбинированных оральных контрацептивов с эстрогеном, идентичным натуральному, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода. Гинекология. 2022;24(6):487–493. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201685

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Effect of combined oral contraceptives with estrogen identical to natural estrogen on the metabolic profile and body composition in females during the menopausal transition

Veronika I. Komedina[✉], Svetlana V. Yureneva, Sergey Yu. Kuznetsov

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

Abstract

Aim. To study the effect of combined oral contraceptives (COC) with estrogen identical to natural estrogen on the metabolic profile and body composition in females during the menopausal transition.

Materials and methods. Females in the menopausal transition who needed contraception were divided into two groups. Group 1 (19 patients) received COCs containing estradiol valerate/dienogest (E2V/DNG) with a dynamic dosing regimen; Group 2 (19 patients) received monophasic COCs containing 17 β -estradiol/nomegestrol acetate (E2/NOMAC) for 6 months. Blood pressure (BP), parameters of carbohydrate and lipid metabolism, leptin, adiponectin, C-reactive protein, uric acid, and body composition by dual-energy X-ray absorptiometry were assessed initially and after the 6 months of therapy.

Results. No significant changes in weight and body composition after 6 months of COC use were found in both groups. COCs with E2V/DNG had no significant effect on BP and all assessed metabolic parameters. Females taking COCs with E2/NOMAC showed increased fasting glucose of 4.85 (0.43) and 5.30 (0.37) mmol/L ($p=0.002$), insulin of 4.97 (2.35) and 8.82 (4.67) μ U/mL ($p=0.012$), NOMA index of 1.06 (0.54) and 1.88 (0.75); $p=0.010$ compared to baseline. However, the parameters remained within the reference values.

Conclusion. COCs containing estrogens identical to natural estrogens do not affect body composition and have no significant adverse effect on BP and metabolic parameters in females during the menopausal transition, indicating that the use of these agents is acceptable from the perspective of their metabolic effects in this group of patients.

Keywords: menopausal transition, combined oral contraceptives, estradiol valerate, nomegestrol acetate, dienogest, body composition, lipids, carbohydrate metabolism

For citation: Komedina VI, Yureneva SV, Kuznetsov SYu. Effect of combined oral contraceptives with estrogen identical to natural estrogen on the metabolic profile and body composition in females during the menopausal transition. Gynecology. 2022;24(6):487–493. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201685

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Комедина Вероника Игоревна – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».
E-mail: komedina.veronika@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9084-5044

[✉]Veronika I. Komedina – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: komedina.veronika@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9084-5044

Введение

Период менопаузального перехода характеризуется снижением репродуктивной функции яичников, однако у 30% женщин на данном этапе сохраняется фертильность [1]. Для большинства женщин к этому моменту вопрос реализации репродуктивной функции уже решен, и при наступлении беременности может возникнуть необходимость проведения искусственного аборта, что часто в перименопаузе сопровождается осложнениями. Для предупреждения нежелательной беременности женщинам до 50 лет необходимо использовать методы контрацепции до 2 лет после менопаузы, женщинам 50–55 лет – до 1 года после менопаузы [1].

Надежным методом контрацепции являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Согласно критериям приемлемости для использования методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения 2015 г. применение КОК у некурящих женщин ≥ 40 лет относится ко 2-й категории, когда преимущества использования метода в целом преобладают над теоретическими или доказанными рисками [2]. Использование КОК у женщин в период менопаузального перехода позволяет решить ряд задач помимо контрацепции, в частности терапию аномальных маточных кровотечений и коррекцию вазомоторных симптомов [2]. Основными требованиями при выборе КОК для женщин в период менопаузального перехода являются безопасность, метаболическая нейтральность и отсутствие негативного воздействия на массу тела [3]. При использовании КОК частой жалобой является прибавка массы тела (20–68%), что вызывает беспокойство у многих женщин и ограничивает использование этого высокоэффективного метода контрацепции [4]. Кокрановский обзор (2014 г.) 49 рандомизированных исследований показал, что имеющихся данных недостаточно, чтобы определить, есть ли у КОК какое-либо влияние на массу тела [4].

КОК претерпели значительную эволюцию с момента их создания. Усовершенствованы не только контрацептивные свойства, но и профиль безопасности, метаболическая активность препаратов. Особого внимания заслуживают КОК, содержащие эстроген, идентичный натуральному, в частности комбинации эстрадиола валерат/диеногест (E2V/DNG) и 17β -эстрадиол/номегэстрола ацетат (E2/NOMAC). Эстрадиола валерат и 17β -эстрадиол в отличие от этинилэстрадиола оказывают меньшее влияние на функцию печени, систему гемостаза, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [5]. Диеногест и номегэстрола ацетат обладают высокой специфичностью к рецепторам прогестерона, антиандрогенным эффектом, не имеют эстрогенной, андрогенной, глюко- и минералокортикоидной активности [5]. Сочетание свойств эстрогенного и прогестагенного компонента в современных КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, обуславливает потенциально благоприятный профиль безопасности препаратов в отношении больших кардиальных событий и венозных тромбозных осложнений, а также минимальный эффект на липидный и углеводный обмен [5–7]. Большинство научных работ, посвященных влиянию КОК на метаболические параметры, проводилось среди здоровых молодых женщин, результаты

у женщин старшего возраста могут различаться ввиду гормональных особенностей и увеличения частоты сопутствующих соматических заболеваний [7].

Таким образом, целью данного исследования явилась комплексная оценка влияния КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, на метаболический профиль и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое клиническое исследование в период 2019–2021 гг. с участием 40 женщин, нуждающихся в контрацепции, в возрасте от 42 до 52 лет в период менопаузального перехода (стадии -2, -1 по Stages of Reproductive Aging Workshop +10, клиничко-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы 2011 г. [8]) с нормальной или избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ – $18,5\text{--}29,9$ кг/м²), обратившихся в отделение гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Критериями невключения являлись наличие противопоказаний к приему КОК; курение; терапия препаратами, содержащими половые гормоны или влияющими на углеводный и липидный обмен, менее чем за 6 мес до включения в исследование; использование препаратов, способных оказывать влияние на массу тела; синдром поликистозных яичников в анамнезе.

Пациенты рандомизированы с использованием блочно-го метода в соотношении 1:1 в одну из следующих групп лечения: КОК, содержащий E2V/DNG, с динамическим режимом дозирования (2 таблетки – эстрадиола валерат 3 мг, 5 таблеток – эстрадиола валерат 2 мг + диеногест 2 мг, 17 таблеток – эстрадиола валерат 2 мг + диеногест 3 мг, 2 таблетки – эстрадиола валерат 2 мг, 2 таблетки – плацебо); монофазный КОК, содержащий E2/NOMAC (24 таблетки – 17β -эстрадиол 1,5 мг, номегэстрола ацетат 2,5 мг, 4 таблетки – плацебо). Продолжительность лечения составила 6 мес. Клинико-лабораторное и инструментальное обследования выполнены до начала терапии и через 6 мес приема КОК.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Проводились измерение антропометрических параметров – массы тела, роста, окружности талии (ОТ) и расчет ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м²). Оценка композиционного состава тела проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar model 8743 (GE Medical Systems, США) с использованием программы CoreScan (GE Healthcare, США) [9]. Оценку уровня физической активности проводили с использованием короткого международного опросника для определения физической активности International Questionnaire on Physical Activity [10].

Измерение артериального давления (АД) проводили с помощью автоматического тонометра (Omron M2 Basic, Japan) и определяли как среднее значение двух измерений.

Юренина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии департамента профессионального образования, вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2864-066X

Кузнецов Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, врач-рентгенолог, врач – акушер-гинеколог отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_kuznetsov@oparina4.ru

Svetlana V. Yureneva – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2864-066X

Sergey Yu. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_kuznetsov@oparina4.ru

Таблица 1. Исходные клинико-анамнестические данные участников исследования**Table 1. Baseline clinical and history data of the study subjects**

Показатель	E2V/DNG (n=19)	E2/NOMAC (n=19)	p
Возраст, лет	47,4 (2,8)	46,5 (3,5)	0,494
ИМТ, кг/м ²	23,6 (3,3)	23,6 (2,9)	0,702
ОТ, см	78,8 (5,9)	79,0 (5,5)	0,573
ФСГ, мМЕд/мл	18,4 (11,1; 39,9)	19,9 (10,8; 41,4)	0,729
Эстрадиол, пмоль/л	127,0 (40,92; 192)	131,5 (40,9; 205,5)	0,462

Образцы крови участников исследования взяты натощак после ночного голодания на 2–4-й день менструального цикла. Определение концентрации половых гормонов в сыворотке крови (фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, эстрадиола) и инсулина выполнялось электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Уровень лептина и адипонектина определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов DBC (Канада) и Mediasign (Германия) соответственно. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли иммунотурбидиметрическим высокочувствительным методом.

Уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеина А1, аполипопротеина В, мочевой кислоты в сыворотке крови и глюкозы, гликированного гемоглобина в плазме крови определяли стандартными биохимическими методами. Расчет коэффициента атерогенности (КА) производили по формуле:

$$КА = (\text{общий ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$$

Для оценки чувствительности к инсулину проводили расчет индекса инсулинорезистентности (ИР) НОМА по формуле [11]:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{уровень глюкозы (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкЕД/мл)}}{22,5}$$

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программного пакета Statistica 13.5.0. Для всех количественных показателей проведена оценка соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате М (SD), где М – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили. Для нахождения различий между двумя группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок, в случае распределения, отличного от нормального, применяли непараметрический метод U-критерия Манна–Уитни для связанных совокупностей. Для сравнения количественных параметров в динамике при двухэтапном измерении для нормально распределенных числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента для связанных совокупностей, в случае распределения, отличного от нормального, применяли ранговый t-критерий Уилкоксона. Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05.

Таблица 2. Параметры композиционного состава тела исходно и на фоне 6 мес использования КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, у женщин в период менопаузального перехода**Table 2. Parameters of body composition at baseline and after 6 months of using COCs containing E2V/DNG and E2/NOMAC in females in the menopausal transition**

Показатель	E2V/DNG (n=19)			E2/NOMAC (n=19)		
	исходно	через 6 мес	p	исходно	через 6 мес	p
Масса тела, кг	67,1 (9,3)	66,9 (9,0)	0,732	64,0 (8,7)	63,6 (8,2)	0,458
Физическая активность, баллы	21,1 (12,8)	20,7 (8,7)	0,917	17,1 (7,8)	19,1 (8,3)	0,311
ИМТ, кг/м ²	23,6 (3,3)	23,7 (2,8)	0,893	23,6 (2,9)	23,7 (2,2)	0,689
ОТ, см	78,8 (5,9)	78,9 (6,2)	0,611	79,0 (5,5)	79,4 (6,0)	0,574
Содержание общей жировой ткани, %	36,9 (4,8)	37,6 (4,6)	0,261	33,1 (4,9)	33,9 (4,4)	0,398
Соотношение распределения жировой ткани андройдный/гиноидный	0,84 (0,15)	0,84 (0,13)	0,778	0,86 (0,15)	0,87 (0,13)	0,866
Масса висцеральной жировой ткани, г	583,0 (301,0; 713,5)	542,5 (417,0; 662,7)	0,674	563,0 (317,0; 683,5)	548,5 (372,2; 673,7)	0,612
Содержание мышечной ткани, %	61,4 (4,3)	61,2 (4,9)	0,310	65,5 (4,7)	64,1 (4,5)	0,091

Результаты

В результате исследования 38 пациенток из 40 закончили 6-месячный курс терапии КОК: 19 – в группе E2V/DNG, 19 – в группе E2/NOMAC. Одна пациентка из группы E2V/DNG сменила место жительства, в связи с чем оказалось невозможным провести контрольное обследование, 1 пациентка из группы E2/NOMAC прекратила прием препарата досрочно в связи с наличием ациклических кровянистых выделений из влагалища. Пациентки обеих групп сопоставимы по клинико-анамнестическим данным и исходным параметрам обследования. Средний возраст в группе E2V/DNG составил 47,4 (2,8) года, в группе E2/NOMAC – 46,5 (3,5) года (табл. 1).

У пациенток в обеих группах спустя 6 мес приема КОК значимых изменений массы и композиционного состава тела не наблюдалось, при этом уровень физической активности у женщин не отличался от исходного (табл. 2).

В группе пациенток, использующих E2V/DNG, через 6 мес терапии уровень АД, всех определяемых биохимических параметров липидного и углеводного обмена, гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина), мочевой кислоты, СРБ значимо не отличался от исходных значений. В группе пациенток, использующих E2/NOMAC в течение 6 мес, значимо увеличился по сравнению с исходными значениями уровень глюкозы натощак 4,85 (0,43) и 5,30 (0,37) ммоль/л ($p=0,002$), инсулина 4,97 (2,35) и 8,82 (4,67) мкЕд/мл ($p=0,012$), индекса НОМА 1,06 (0,54) и 1,88 (0,75); $p=0,010$ соответственно, при этом показатели оставались в пределах референсных значений. E2/NOMAC не оказывал значимого влияния на остальные метаболические параметры и уровень АД (табл. 3).

Обсуждение

Потенциальными механизмами, за счет которых КОК могут способствовать увеличению массы тела, являются задержка жидкости вследствие активации эстрогенами РААС,

Таблица 3. Метаболические параметры и уровень АД исходно и на фоне 6 мес использования КОК, содержащих E2V/DNG и E2/NOMAC, у женщин в период менопаузального перехода**Table 3. Metabolic parameters and BP level at baseline and after 6 months of using COCs containing E2V/DNG and E2/NOMAC in females in the menopausal transition**

Показатель	Группа	E2V/DNG (n=19)			E2/NOMAC (n=19)		
		исходно	через 6 мес	p	исходно	через 6 мес	p
Систолическое АД, мм. рт. ст.		116,2 (10,1)	115,2 (9,1)	0,715	120,3 (16,0)	113,5 (7,4)	0,144
Диастолическое АД, мм. рт. ст.		72,2 (11,1)	74,4 (9,8)	0,498	74,6 (10,2)	71,8 (7,8)	0,109
Холестерин общий, ммоль/л		5,38 (1,09)	5,70 (0,88)	0,239	5,04 (0,70)	5,30 (0,69)	0,222
ТГ, ммоль/л		0,88 (0,28)	1,06 (0,32)	0,206	0,91 (0,41)	1,04 (0,32)	0,399
ХС-ЛПВП, ммоль/л		1,67 (0,32)	1,70 (0,16)	0,821	1,65 (0,37)	1,70 (0,53)	0,878
ХС-ЛПНП, ммоль/л		3,54 (1,02)	3,38 (0,82)	0,450	3,01 (0,64)	3,21 (0,56)	0,386
Аполипопротеин-А1, г/л		1,74 (0,26)	1,71 (0,17)	0,655	1,82 (0,21)	1,83 (0,26)	0,637
Аполипопротеин-В, г/л		1,02 (0,11)	1,07 (0,09)	0,680	0,93 (0,20)	0,99 (0,15)	0,668
КА		2,25 (0,54)	2,18 (0,21)	0,701	2,18 (0,32)	2,49 (0,37)	0,799
Глюкоза, ммоль/л		5,06 (0,33)	4,84 (0,45)	0,264	4,85 (0,43)	5,30 (0,37)	0,002
Инсулин, мкЕд/мл		6,75 (1,77)	7,59 (3,02)	0,63	4,97 (2,35)	8,82 (4,67)	0,012
Индекс НОМА		1,48 (0,56)	1,59 (0,67)	0,862	1,06 (0,54)	1,88 (0,75)	0,010
Гликированный гемоглобин, %		5,24 (0,11)	5,22 (0,22)	0,886	5,10 (0,36)	5,08 (0,27)	0,827
Мочевая кислота, мкмоль/л		262,5 (42,9)	253,4 (49,9)	0,893	222,7 (40,9)	229,4 (41,6)	0,686
СРБ высокочувствительный, мг/л		1,48 (0,83)	1,15 (0,76)	0,593	1,54 (0,21)	1,29 (0,53)	0,655
Лептин, нг/мл		19,0 (6,89)	21,1 (5,82)	0,509	9,6 (7,6)	12,4 (7,1)	0,406
Адипонектин, мкг/мл		11,9 (8,7; 15,9)	9,1 (7,3; 15,5)	0,079	10,6 (8,1; 13,7)	10,8 (7,4; 15,1)	0,345

минералокортикоидного эффекта некоторых прогестагенов, а также увеличение подкожного жира на фоне гормонально индуцированного повышения аппетита и потребления пищи [4]. КОК, используемые в данном исследовании, содержат в составе эстрадиола валерат и 17 β -эстрадиол, которые в отличие от этинилэстрадиола имеют минимальный эффект на РААС, а прогестагены диеногест и номегэстрола ацетат не обладают минералокортикоидными свойствами [5]. Согласно результатам настоящего исследования терапия КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC в течение 6 мес не оказывала значимого влияния на массу тела и композиционный состав тела у женщин в период менопаузального перехода.

По данным ранее проведенных исследований, использование КОК с E2V/DNG у женщин в пременопаузе не влияло на параметры композиционного состава тела [11]. Однако у женщин в период менопаузального перехода на фоне терапии отмечались благоприятные изменения: снижение массы тела, ИМТ, массы жировой ткани и соотношения ОТ/окружность бедер [12]. У женщин репродуктивного возраста использование КОК с E2/NOMAC не сопровождалось изменением массы тела и композиционного состава тела [13].

В период менопаузального перехода в условиях изменения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC теоретически способны оказать благоприятное влияние на массу и состав тела. Изменение массы тела зависит от баланса между потреблением и расходом энергии. Суточный расход энергии на 75% обусловлен уровнем базального метаболизма. У женщин, имеющих овуляторный менструальный цикл, в лютеиновую фазу увеличение уровня прогестерона приводит к повышению температуры тела на 0,4 $^{\circ}$ C и увеличению уровня базального метаболизма на 50 ккал/сут [14]. В период менопаузального перехода количество овуляторных циклов прогрессивно снижается, в результате чего уровень прогестерона падает. Использование прогестагенов может привести к увеличению температуры тела и уровня базального метаболизма, однако не все прогестагены обладают ги-

пертермическим эффектом. В литературе имеются данные о повышении температуры тела при использовании номегэстрола ацетата, медроксипрогестерона ацетата, норэтистерона и отсутствии подобных свойств у гидрогестерона [15]. У женщин в перименопаузе циклический прием 5 мг/сут номегэстрола ацетата в течение 12 мес сопровождался увеличением уровня базального метаболизма и снижением массы жировой ткани [14]. Использование других прогестагенов (медроксипрогестерона ацетата, норэтистерона) в циклическом режиме в перименопаузе в течение 12 мес препятствовало увеличению массы тела, в то время как у женщин в группе без лечения по окончании периода наблюдения масса тела и ИМТ значительно увеличились [14]. Однако использование в постоянном режиме только прогестагенсодержащих контрацептивов – дезогестрела (в пероральной форме) и левоноргестрела (в составе внутриматочной системы) у женщин в перименопаузе в течение 12 мес привело к увеличению массы жировой ткани [14]. Результаты могут быть обусловлены типом прогестагена и различным гипертермическим эффектом. Кроме того, непрерывный режим применения прогестагенов в отличие от циклического использования может активировать контррегуляторные механизмы, снижающие их способность повышать температуру тела. В подтверждение этой точки зрения приведем тот факт, что во время беременности на фоне постоянного влияния прогестерона повышение температуры тела проявляется в первые месяцы, а затем исчезает [14].

В период менопаузального перехода повышается уровень ФСГ, который согласно исследованию P. Liu и соавт. оказывает стимулирующее влияние на биосинтез липидов в адипоцитах и их гипертрофию. Введение антител к β -субъединице ФСГ грызунам после овариэктомии привело к значительному снижению массы жировой ткани [16]. КОК, оказывая антигонадотропный эффект, у женщин в период менопаузального перехода могут уменьшить влияние ФСГ на адипоциты и таким образом препятствовать увеличению жировой массы [3, 16].

Кроме того, прогестагены DNG и NOMAC обладают антиандрогенной активностью и потенциально способны снижать уровень биодоступных андрогенов, которые в период менопаузального перехода повышаются, оказывая негативное влияние на композиционный состав тела с перераспределением жировой ткани по андрондному типу [12].

В настоящем исследовании КОК, содержащие E2V/DNG и E2/NOMAC, не оказывали значимого эффекта на липидный обмен у женщин в период менопаузального перехода. Влияние КОК на уровень липидов зависит от баланса между активностью эстрогенного компонента, его влиянием на функцию печени и выраженностью андрогенного эффекта прогестагена. Этинилэстрадиол способен увеличивать продукцию ТГ, ЛПВП и снижать ЛПНП. Прогестагены с андрогенными свойствами оказывают противоположные этинилэстрадиолу эффекты, т.е. повышают уровень ЛПНП и снижают уровень ЛПВП и ТГ. Соответственно, КОК с этинилэстрадиолом и прогестагенами, имеющими слабую андрогенную или антиандрогенную активность, демонстрируют большее увеличение ЛПВП и ТГ, чем КОК, содержащие прогестагены с выраженной андрогенной активностью [5].

КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральному, – E2V, 17 β -эстрадиол, оказывающие значительно меньшее влияние на функцию печени, чем этинилэстрадиол, и прогестагены DNG и NOMAC, лишённые андрогенных свойств, обладают нейтральным эффектом на липидный обмен, что подтверждается рядом исследований. В работе G. Grandi и соавт. сравнивались эффекты КОК с E2V/DNG с динамическим режимом дозирования и монофазного КОК с этинилэстрадиолом и хлормадинона ацетатом (EE/CMA). После 3 циклов использования E2V/DNG не оказывал влияния на липидные показатели, на фоне приема EE/CMA значительно повысился уровень общего ХС, ТГ, ЛПВП, апо-липопротеина А1 и аполипопротеина В [11]. Об отсутствии влияния E2V/DNG на метаболизм липидов также свидетельствуют результаты рандомизированного сравнительного исследования, в котором женщины принимали КОК с E2V/DNG с динамическим режимом дозирования или трехфазный КОК с этинилэстрадиолом и левоноргестрелом (EE/LNG) в течение 7 мес [17]. При этом сочетание в составе КОК диеногеста с этинилэстрадиолом, обладающим высокой эстрогенной активностью (30 мкг EE/2 мг DNG), увеличивало уровень ТГ, аполипопротеина А1, ЛПВП, снижало уровень ЛПНП [5].

Нейтральный эффект КОК с E2/NOMAC в отношении липидов продемонстрирован в сравнительном исследовании влияния монофазных КОК, содержащих 1,5 мг E2/2,5 мг NOMAC и 30 мкг EE/150 мкг LNG. На фоне использования обоих препаратов в течение 6 мес отсутствовали значимые изменения липидных показателей. Однако E2/NOMAC в меньшей степени оказывал влияние на липидный обмен по сравнению с EE/LNG: изменение уровня ЛПВП +1,6 и -13,1%, ЛПНП -0,5 и +6,8%, ТГ +7,5 и +17,0% соответственно [18]. Монотерапия NOMAC 5 мг/сут в циклическом режиме не влияет на метаболизм липидов [7].

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают вывод о нейтральном влиянии КОК с E2V/DNG и E2/NOMAC на липидный обмен у женщин, в том числе в период менопаузального перехода.

В ходе данного исследования КОК, содержащий E2V/DNG, не оказывал влияния на углеводный обмен, в отличие от E2/NOMAC, на фоне которого значимо увеличился уровень глюкозы и инсулина натощак, индекс НОМА. Следует отметить, что все показатели оставались в пределах референсных значений.

Гормональные контрацептивы (включая КОК), по данным литературы, могут негативно влиять на углеводный обмен у женщины, приводя к нарушению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности, которые являются известными факторами риска сахарного диабета (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние КОК на углеводный обмен может быть обусловлено как эстрогенным, так и прогестагенным компонентом, однако данные о механизмах их действия противоречивы [1, 5]. Известно, что КОК, содержащие высокие дозы этинилэстрадиола (50 мкг) и прогестагена, связаны с нарушением углеводного обмена [5]. Прогестагены с андрогенной активностью вызывают более выраженное снижение чувствительности к инсулину по сравнению с прогестагенами с антиандрогенным действием [5]. Тем не менее Кокрановский обзор (2012 г.) продемонстрировал отсутствие существенных различий между гормональными контрацептивами по влиянию на углеводный обмен у женщин без СД [19].

В рандомизированном сравнительном исследовании при использовании в течение 7 мес E2V/DNG или EE/LNG у женщин, средний возраст которых составил 28,1 (6,1) года, в обеих группах значимых изменений параметров углеводного обмена не обнаружено. При этом E2V/DNG оказывал меньшее влияние на секрецию инсулина, чем EE/LNG [17]. В небольшом сравнительном исследовании при использовании в течение 6 мес КОК с прогестагенами, обладающими антиандрогенным эффектом – E2V/DNG и EE/CMA, продемонстрировано отсутствие влияния E2V/DNG на уровень глюкозы и инсулина, индекс НОМА. В группе EE/CMA значительно увеличился уровень инсулина и индекс НОМА [11]. В исследовании женщин с синдромом поликистозных яичников через 3 мес использования КОК с E2V/DNG получено значимое снижение уровня инсулина [5].

По данным сравнительного исследования, использование женщинами (средний возраст 28,2 [8,2] года) в течение 6 мес КОК, содержащих E2/NOMAC и EE/LNG, в обеих группах не оказывало значимого влияния на параметры углеводного обмена. При этом повышение уровня инсулина и глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста значительно более выражено в группе EE/LNG, что свидетельствует о меньшем влиянии E2/NOMAC на углеводный метаболизм [18]. Нейтральное влияние E2/NOMAC на уровень глюкозы также продемонстрировано в небольшом исследовании с участием 15 человек, средний возраст – 31,2 (6,9) года, и периодом наблюдения 3 мес [5]. Монотерапия NOMAC по 5 мг/сут у женщин в пременопаузе в течение 6 мес не оказывала значительного влияния на уровень глюкозы и инсулина [7]. Однако в литературе имеются данные о снижении чувствительности к инсулину при использовании NOMAC. В исследовании у мам как после овариэктомии сравнивалось влияние заместительной гормональной терапии с 1,5 мг эстрадиола и 1,5 мг эстрадиола в сочетании с 3,75 мг NOMAC на чувствительность к инсулину. Спустя 12 нед монотерапии эстрадиолом наблюдалось значительное повышение чувствительности к инсулину, в то время как в группе, получавшей эстрадиол в сочетании с NOMAC, и в группе контроля без лечения показатели не отличались от исходных значений. NOMAC нивелировал положительное влияние эстрадиола на чувствительность к инсулину, но данный показатель сопоставим с контрольной группой без лечения [20].

Таким образом, КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, – E2V, 17 β -эстрадиол и прогестагены DNG и NOMAC, не оказывают значительного неблагоприятного влияния на углеводный обмен. В настоящем исследовании потенциальной причиной повышения уровня глюкозы,

инсулина и индекса НОМА при использовании КОК, содержащего 17β-эстрадиол и НОМАС, может являться высокая селективность НОМАС в отношении рецепторов прогестерона. Прогестерон, воздействуя на рецепторы прогестерона в клетках поджелудочной железы и печени, участвует в регуляции синтеза инсулина и глюконеогенеза [21]. Высокий уровень прогестерона во время беременности может способствовать развитию гестационного СД [21]. В период менопаузального перехода вследствие снижения уровня прогестерона возможно уменьшение количества и экспрессии его рецепторов. Использование экзогенного прогестагена НОМАС с высокой тропностью к рецепторам прогестерона может привести к повышению экспрессии рецепторов и, как следствие, к изменениям углеводного обмена.

На результаты, полученные в ходе данного исследования, могла повлиять относительно небольшая численность пациентов в группах. В дальнейшем необходимо проведение более крупных исследований, оценивающих риск развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, принимающих КОК в период менопаузального перехода.

Заключение

КОК, содержащие эстрогены, идентичные натуральным, не влияют на композиционный состав тела и не оказывают существенного негативного эффекта на уровень АД и метаболические параметры у женщин в период менопаузального перехода, что свидетельствует о приемлемости использования этих препаратов с позиции их метаболических эффектов у данной группы пациентов.

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. В.И. Комедина – концепция и дизайн исследования, анализ научного материала, сбор и обработка научного материала, статистическая обработка данных, написание текста; С.В. Юренина – концепция и дизайн исследования, анализ научного материала, редактирование текста; С.Ю. Кузнецов – инструментальный (ДЭРА) анализ, редактирование текста.

Authors' contribution: The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. VI Komedina – conception and design of the research, analysis of scientific data, obtaining data for analysis, statistic data processing, writing; SV Yureneva – conception and design of the research, analysis of scientific data, editing; SYu Kuznetsov – instrumental (DEXA) analysis, 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 the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», протокол №2 от 07 февраля

2019 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Protocol №2 dated February 07, 2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Прилепская В.Н., Серов В.Н., Назарова Н.М., и др. Руководство по контрацепции. Под ред. проф. В.Н. Прилепской. 5-е изд., доп. М.: МЕДпресс-Информ, 2018 [Prilepskaya VN, Serov VN, Nazarova NM, et al. Rukovodstvo po kontratsepsi. Pod red. prof. VN Prilepskaia. 5-e izd., dop. Moscow: MEDpress-Inform, 2018 (in Russian)].
2. Cho MK. Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women. *Chonnam Med J.* 2018;54(3):153. DOI:10.4068/cmj.2018.54.3.153
3. Юренина С.В., Комедина В.И., Кузнецов С.Ю. Прибавка массы тела у женщин в перименопаузе: методы оценки композиционного состава тела и тактика ведения. *Акушерство и гинекология.* 2020;2:56-61 [Yureneva SV, Komedina VI, Kuznetsov SYu. Weight gain in perimenopausal women: methods for assessing the body composition and maintenance tactics. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2020;2:56-61 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.2.56-61
4. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9(1):CD003987. DOI:10.1002/14651858.CD003987.pub5
5. Grandi G, Napolitano A, Cagnacci A. Metabolic impact of combined hormonal contraceptives containing estradiol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(7):779-87. DOI:10.1080/17425255.2016.1190832
6. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(1):13-24. DOI:10.1016/j.beem.2012.09.004
7. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;17512433.2017.1271708. DOI:10.1080/17512433.2017.1271708
8. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(25):506-32. DOI:10.1161/CIR.0000000000000912
9. Messina C, Albano D, Gitto S, et al. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: From basics to new tools. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10:1687-98. DOI:10.21037/QIMS.2020.03.02
10. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Оценка уровня физической активности у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Российской Федерации (ФАКТОР-РФ): обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина.* 2020;23(3):7-19. [Drapkina OM, Shepel RN. Assessment of the level of physical activity in patients with overweight and obesity in the Russian Federation (FACTOR-RF): argumentation and study design. *Profilakticheskaia meditsina.* 2020;23(3):7-19 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2020230317
11. Grandi G, Piacenti I, Volpe A, et al. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):676-80. DOI:10.3109/09513590.2014.922947
12. Paoletti AM, Lello S, Di Carlo C, et al. Effect of Estradiol valerate plus dienogest on body composition of healthy women in the menopausal transition: a prospective one-year evaluation. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(1):61-4. DOI:10.3109/09513590.2015.1079175
13. Manuela N, Maria Elena M, Valentina C, et al. Body composition and psychological improvement in healthy premenopausal women assuming the oral contraceptive containing micronized estradiol (E2) and nomegestrol acetate (НОМАС). *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(12):958-62. DOI:10.1080/09513590.2017.1322574

14. Napolitano A, Zanin R, Palma F, et al. Body composition and resting metabolic rate of perimenopausal women using continuous progestogen contraception. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2016;21(2):168-75. DOI:10.3109/13625187.2015.1079610
15. Cagnacci A, Arangino S, Baldassari F, et al. A comparison of the central effects of different progestins used in hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2004;48(4):456-62. DOI:10.1016/j.maturitas.2003.10.003
16. Liu P, Ji Y, Yuen T, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature*. 2017;546(7656):107-12. DOI:10.1038/nature22342
17. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and Haemostatic Effects of Estradiol Valerate/Dienogest, a Novel Oral Contraceptive. *Clin Drug Investig*. 2011;31(8):573-84. DOI:10.2165/11590220-000000000-00000
18. Ågren UM, Anttila M, Mäenpää-Liukko K, et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2011;16(6):444-57. DOI:10.3109/13625187.2011.604450
19. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. In: LM Lopez, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. DOI:10.1002/14651858.CD006133.pub4
20. Wagner JD, Thomas MJ, Williams JK, et al. Insulin sensitivity and cardiovascular risk factors in ovariectomized monkeys with estradiol alone or combined with norgestrel acetate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):896-901. DOI:10.1210/jcem.83.3.4628
21. Lee SR, Choi WY, Heo JH, et al. Progesterone increases blood glucose via hepatic progesterone receptor membrane component 1 under limited or impaired action of insulin. *Sci Rep*. 2020;10:16316. DOI:10.1038/s41598-020-73330-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Диагностика предраковых и раковых заболеваний шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин: оценка эффективности Digene-теста

Г.З. Лялина[✉], А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, О.Р. Мухамадеева, Е.М. Гареев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Аннотация

Обоснование. Рак шейки матки является одним из наиболее предотвратимых злокачественных новообразований у женщин, несмотря на это, наблюдается тенденция к росту этого заболевания. Основной причиной является низкая специфичность рутинных скрининговых тестов.

Цель. Оценить диагностическую значимость общепринятых тестов диагностики патологии шейки матки на основании данных Digene-теста.

Материалы и методы. Обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ Statistica. В силу особенностей полученного материала использовались непараметрические методы, позволяющие работать с малыми выборками при чрезвычайной вариабельности данных, наличии артефактов и не требующие допущения о «нормальности» распределения. Для общей оценки зависимости исследуемого параметра от контролируемых факторов использовали ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису, а для сравнения отдельных выборок – критерий Манна–Уитни. При описании результатов использовали медианы (Me) и квартили (Q1 и Q3).

Результаты. В результате проведенного исследования обнаружена низкая эффективность кольпоскопии и цитологии, более высокая – оценки статуса в отношении вируса папилломы человека.

Заключение. Учитывая полученные нами данные, определение вирусной нагрузки информативно не всегда. Такой тест может использоваться как 2-й этап скрининга, для дальнейшего ведения пациентки необходимы дополнительные данные. Digene-test позволяет определить группу риска для последующего исследования.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, патология шейки матки, кольпоскопия, цитология, Digene-тест

Для цитирования: Лялина Г.З., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., Мухамадеева О.Р., Гареев Е.М. Диагностика предраковых и раковых заболеваний шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин: оценка эффективности Digene-теста. Гинекология. 2022;24(6):494–498. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201855

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Diagnosis of premalignant and malignant cervix diseases in HPV-positive females: Digene test performance evaluation

Gul'nara Z. Ljalina[✉], Al'fiya G. Yashchuk, Raisa M. Zainullina, Olga R. Mukhamadeeva, Eugeny M. Gareyev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Background. Cervical cancer is one of the most preventable malignancies in females. However, there is an increasing trend of disease incidence mainly due to the low specificity of routine screening tests.

Aim. To assess the diagnostic value of standard tests for the diagnosis of cervix disorders based on the Digene test.

Materials and methods. The obtained data were processed using the Statistica software package. Due to the unique features of specimens obtained, non-parametric methods were used for small samples with extreme data variability and possible artifacts. These methods do not require an assumption of "normality" of distribution. Kruskal–Wallis rank analysis of variance and Mann–Whitney test for comparison of individual samples were used to estimate the relationship between the studied parameter and controlled factors. Median (Me) and quartiles (Q1 and Q3) were used in describing the results.

Results. The study found a low performance of colposcopy and cytology and a higher performance of status assessment for human papillomavirus.

Conclusion. Our findings indicate that viral load measurement is only sometimes informative. This test can be used as a stage 2 screening; additional data are needed for further patient management. Digene test helps to determine the risk group for a follow-up study.

Keywords: HPV, cervix disorders, colposcopy, cytology, Digene test

For citation: Ljalina GZ, Yashchuk AG, Zainullina RM, Mukhamadeeva OR, Gareyev EM. Diagnosis of premalignant and malignant cervix diseases in HPV-positive females: Digene test performance evaluation. Gynecology. 2022;24(6):494–498. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201855

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лялина Гульнара Зилфировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: davlet_g@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7540-733X

Ящук Альфия Галимовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2026-7055

Зайнуллина Раиса Махмутовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-6323-4443

[✉]Gul'nara Z. Ljalina – Graduate Student, Bashkir State Medical University. E-mail: davlet_g@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7540-733X

Al'fiya G. Yashchuk – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2026-7055

Raisa M. Zainullina – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-6323-4443

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) остаются актуальной проблемой здравоохранения не один год. В Российской Федерации в 2020 г. впервые выявлено 299 967 случаев ЗНО у женщин. Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют ЗНО органов репродуктивной системы (39,9%), где рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место. Заболеваемость РШМ неуклонно растет и имеет тенденцию к омоложению. Примерно 604 000 случаев РШМ и 341 000 случаев смерти зарегистрировано в 2020 г. в мире. РШМ явился основной причиной смерти от рака у женщин в восточной, западной, средней и южной частях Африки [1].

Следует отметить, что РШМ наиболее предотвратим из всех злокачественных опухолей человека. Обусловлено это тем, что папилломавирусная инфекция играет ключевую роль в развитии предрака и РШМ. Практически во всех случаях РШМ в биоптате обнаруживается вирус папилломы человека (ВПЧ), это самая распространенная и наиболее изучаемая инфекция [2–5]. Тяжесть результатов в отношении развития РШМ зависит от того, насколько высок канцерогенный риск ВПЧ [6, 7].

На территории Российской Федерации в 2020 г. зарегистрировано 15 500 случаев РШМ, умерли 6193 женщины. При оценке динамики смертности от РШМ следует отметить стабилизацию показателя, в первую очередь это связано с улучшением программ первичной и вторичной профилактики, усовершенствованием диагностики и своевременным оперативным лечением. К сожалению, несмотря на это, уровень заболеваемости РШМ среди женщин молодого репродуктивного возраста растет, что требует совершенствования методов скрининга [1, 8].

Любой случай инвазивного рака есть результат упущенных возможностей диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) [9]. CIN в течение продолжительного времени предшествуют развитию РШМ, поэтому своевременное выявление CIN2 и -3, в том числе и преинвазивного рака, должно стать основной целью организованного скрининга и профилактики РШМ.

Снижение заболеваемости РШМ возможно путем устранения факторов риска, вакцинации и организации скрининга.

При CIN1 в 89% случаев отмечено, что процесс регрессирует, при CIN2 опасен прогресс заболевания (наблюдается в 22% случаев, у 5% женщин развивается инвазивный рак). При CIN3 малигнизация происходит более чем в 12% случаев [10]. Поэтому наиболее опасные CIN2 и -3 требуют тщательного наблюдения и контроля.

Существует связь между бактериальным вагинозом (БВ) и предраковыми поражениями шейки матки. У женщин с CIN распространенность БВ выше. При сочетании персистенции ВПЧ-инфекции и БВ риск развития предраковых трансформаций цервикального эпителия увеличивается в 1,5 раза [11–16]. Согласно многим наблюдениям РШМ развивается от 7 до 15 лет, но следует отметить, что спустя 2–4 года после сексуального дебюта в 15–16 лет, в очень молодом возрасте, 18–20 лет, может сформироваться клинически выраженный, даже запущенный, онкологический процесс. Такие процессы развиваются из-за нескольких

факторов: несформированного эпителия шейки матки, гормональных изменений в молодом возрасте, влияния поливалентной инфекции [17, 18].

В стратегию профилактики РШМ входят устранение факторов риска, вакцинация и массовый скрининг. Массовый ВПЧ-скрининг включает 2 этапа:

- 1-й – цитологическое обследование, ВПЧ-тест;
- 2-й – углубленная диагностика при выявлении патологии: кольпоскопия, прицельная биопсия или петлевая электроэксцизия, типирование ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с вирусной нагрузкой, определение маркеров p16, E7.

Цель исследования – оценить диагностическую значимость общепринятых тестов диагностики патологии шейки матки на основании данных Digene-теста.

Материалы и методы

Обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ Statistica. В силу особенностей полученного материала использовались непараметрические методы, позволяющие работать с малыми выборками при чрезвычайной вариативности данных, наличии артефактов и не требующие допущения о «нормальности» распределения. Для общей оценки зависимости исследуемого параметра от контролируемых факторов использовали ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису, а для сравнения отдельных выборок – критерий Манна–Уитни. Соответственно при описании результатов использовали медианы (Me) и квартили (Q1 и Q3).

Методы обнаружения ВПЧ: ПЦР-диагностика и гибридационный анализ Hybrid Capture II Digene [19]. Digene HPV тест – выявление фрагментов ДНК ВПЧ (методом «гибридного захвата»). Также использовались анамнестический, микробиологический, цитологический, кольпоскопический, гистологический методы исследования.

Результаты

Обследованы женщины с положительным Digene-тестом, а также ВПЧ-позитивные из оппортунистического скрининга, всего 147 пациенток. Согласно Приказу №1130 скрининг на выявление ЗНО шейки матки включает ВПЧ-тест и цитологическое исследование мазка. В период набора материала мы работали в соответствии с Приказом №572, который не предусматривает взятие ВПЧ-теста. И в 2019 г. в своей работе мы использовали данные, полученные в результате проведения уникального пилотного проекта в нашей республике. Женщинам города Уфы в возрасте 30–39 лет был проведен Digene HPV тест. Digene HPV тест – это молекулярная технология фирмы Digene, благодаря методу «гибридного захвата» данная тест-система способна выявлять клинически значимую концентрацию ВПЧ ВКР.

Также проводились следующие методы исследования:

- анамнестический (сбор и обработка информации о родах, соматических заболеваниях, начале половой жизни женщины, семейном положении, количестве партнеров, курении и т.д.);
- микробиологический;

Мухамадеева Ольга Ринатовна – канд. мед. наук, доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-6731-8353

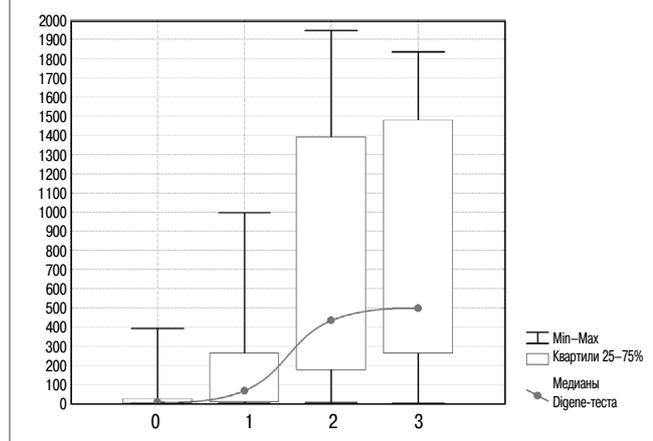
Гареев Евгений Мусинович – канд. биол. наук, доц., ст. науч. сотр. ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-6561-0892

Olga R. Mukhamadeeva – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-6731-8353

Eugeny M. Gareyev – Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0002-6561-0892

Рис. 1. Зависимость уровня Digene-теста от принадлежности пациенток к группам с нормальным, предраковым и раковым состоянием шейки матки по данным гистологического исследования. На оси абсцисс отмечены обозначения категорий пациенток по данным гистологического исследования: 0 – норма, 1 – хронический цервицит, 2 – дисплазия легкой и средней степени, 3 – дисплазия тяжелой степени и рак шейки матки. По оси ординат – значения Digene-теста.

Fig. 1. Relation of Digene test level to the patient's group of normal, premalignant, and malignant cervix status according to histological examination. The abscissa axis indicates the categories of patients according to the histological examination: 0 – normal; 1 – chronic cervicitis; 2 – mild to moderate dysplasia; 3 – severe dysplasia and cervical cancer. Digene test values are marked on the ordinate axis.



- цитологический;
- кольпоскопический;
- гистологический.

В настоящее время самым популярным методом обнаружения ВПЧ является ПЦР, что объясняется возможностью определять наличие вируса, проводить генотипирование и оценивать вирусную нагрузку. Одна из целей данной работы – оценка пригодности результатов Digene-теста для диагностики РШМ. В качестве технологии ВПЧ-тестирования использован метод гибридного захвата (digene HC2 HPV DNA Test), который заключается в связывании вирусной ДНК с РНК-зондом с последующим захватом полученного гибрида моноклональными антителами и хемилюминесцентной детекцией образуемых комплексов. В работе использован набор реагентов digene HC2 High-Risk HPV DNA Test (QIAGEN GmbH, Германия) для обнаружения *in vitro* 13 типов вируса ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) с определением суммарной вирусной нагрузки. Интенсивность свечения измерялась на люминометре и выражалась в условных единицах свечения (Relative Light Units) [20–23].

Предварительный обзор полученных данных показал, что результаты Digene-теста отличаются чрезвычайной вариабельностью и различия между максимальными и минимальными значениями достигают 3 порядков. В связи с этим прежде всего мы решили проверить, в какой мере данные этого теста детерминированы теми контролируемыми факторами, которые известны по результатам обследования пациенток, – возраст, методы контрацепции, число родов, число выкидышей и аборт, а также результаты кольпоскопического, цитологического обследования и исследования мазков. Как указывалось выше, из-за особенностей распределения значений Digene-теста (чрезвычайно высокая вариабельность и явное отличие от нормальности) все расчеты производились с применением непараметрических критериев.

Возрастные границы исследованного контингента пациенток составляли от 21 года до 62 лет при весьма неоднородном распределении в границах этого интервала. В этой связи все пациентки были разделены на 4 возрастных группы: от 20 до 30, от 30 до 35, от 35 до 40 и старше 40 лет. Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису показал, что какой-либо существенной зависимости уровня значений Digene-теста от принадлежности пациенток к одной из возрастных групп нет ($\chi^2=1,9$; $p>0,58$). Не выявлено и каких-либо значимых различий при попарных сравнениях этих 4 возрастных групп по критерию Манна–Уитни ($p>0,28\div 0,67$) [24–27].

Проверка влияния на уровень Digene-теста использования контрацепции (рассматривались 4 категории: контрацепции не было, использовались презервативы, комбинированные оральные контрацептивы или внутриматочная спираль) методом Краскела–Уоллиса показала, что никакой связи между результатами теста и наличием/отсутствием контрацепции нет ($\chi^2=1,0$; $p>0,79$). То же имело место при проверке влияния на уровень данного теста количества родов, варьирующего от 0 до 5 ($\chi^2=3,1$; $p>0,67$), а также выкидышей ($\chi^2=1,1$, $p>0,57$) и аборт ($\chi^2=3,3$, $p>0,65$). Следовательно, эти факторы не оказывают существенного влияния на уровень значений Digene-теста и не могут рассматриваться как основная причина его чрезвычайно высокой вариативности.

Наиболее важным аспектом исследования была оценка возможности диагностики РШМ по данным Digene-теста. Прямым и точным указанием на наличие этого заболевания и его предвестников являлись результаты гистологического анализа, которые были распределены по 6 категориям: норма (13 случаев), хронический цервицит (17 случаев), дисплазия легкой степени (3 случая), дисплазия средней степени (5 случаев), дисплазия тяжелой степени (3 случая) и РШМ (8 случаев). При этом предварительный анализ показал, что в группе пациенток с нормальной гистологией и хроническим цервицитом имеют место единичные значения Digene-теста, которые превышали все прочие примерно на 2 порядка. Возникло предположение, что это либо артефакты, либо реальные значения, но обусловленные причинами, не связанными с возникновением РШМ. Для проверки данные во всех категориальных группах были «просеяны» с помощью критерия Шовене. В результате именно в первых 2 группах артефактными были признаны значения Digene-теста 899 и 2645, которые были элиминированы из выборки. Кроме того, в группах с дисплазией всех 3 степеней численность оказалась крайне малой для корректного статистического анализа. Чтобы повысить представительность этих групп, мы решили объединить легкую и среднюю степени дисплазии (в сумме 8 случаев) и тяжелую степень со случаями рака (в сумме 11), т.е. число категорий сократили до 4. Ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису показал, что, несмотря на сохраняющийся внутригрупповой разброс данных (особенно в группах с предраковым и раковым состоянием), зависимость уровня Digene-теста от принадлежности к сформированным 4 категориальным группам оказалась высоко значимой ($\chi^2=18,7$; $p<0,0004$). Как отмечено на рис. 1, наименьший уровень значений данного теста имел место у пациенток, состояние которых в данном контексте было оценено как «нормальное» – Me=13,9 (Q1=2,37; Q3=58,1). Эти значения были достоверно ($Z=2,02$; $p<0,05$) и существенно ниже, чем при развитии хронического цервицита – Me=68,2 (Q1=9,14; Q3=266,5). При развитии дисплазии легкой и средней степени уровень Digene-теста оказался многократно выше – Me=435 (Q1=176,4; Q3=1392,3) и значимо отличался от 2 первых групп ($p<0,0001$ и $p<0,04$ соответственно). При развитии тяжелой дисплазии и РШМ уровень Digene-теста

тоже оказался выше – Me=499 (Q1=262; Q3=1480), но различия с предыдущей группой оказались все-таки незначимыми ($Z=0,27$; $p>0,82$) [28].

Следовательно, можно утверждать, что, несмотря на чрезвычайную вариабельность Digene-теста, при развитии РШМ или предраковых состояний его значения достоверно смещаются в область более высоких, чем в норме или при развитии цервицита. Однако из-за хорошо заметного существенного перекрытия границ вариации значений теста во всех группах однозначно связать конкретное его значение с тем или иным состоянием пациенток не представляется возможным. Кроме того, из-за малочисленности предраковых и раковых случаев невозможно корректно оценить вероятность появления в этих группах высоких или низких значений Digene-теста.

Представляла интерес проверка «отклика» уровня Digene-теста на результаты других диагностических процедур, отражающих риск развития РШМ, хотя более косвенным образом.

Результаты кольпоскопии были разделены на 5 категорий: нормальная картина, доброкачественная, неспецифическая, аномальная и подозрение на инвазию. Критерий Краскела–Уоллиса показал, что принадлежность к этим категориям влияет на уровень Digene-теста незначимо ($\chi^2=6,78$; $p>0,14$), причем незначимыми ($Z=1,6$; $p>0,1$) оказались различия между полярными состояниями: нормальная картина и подозрение на инвазию.

Такие же оценки были осуществлены для результатов мазка, разделенного на 3 типа, – нормоценоз, промежуточный тип, неспецифический вагинит. Зависимость уровня Digene-теста от принадлежности пациенток к этим категориям оказалась совершенно несущественной ($\chi^2=0,3$; $p>0,90$).

Результаты цитологического исследования были разделены на 6 категорий: без особенностей (норма), неспецифический вагинит, цервицит, CIN1, 2, 3. Однако 60 (72%) из 83 случаев относились к категории «без особенностей» – условное обозначение «нулевая», а остальные распределены по прочим 5 категориям в количестве от 2 до 7, т.е. нерепрезентативно. Поэтому неспецифический вагинит и цервицит были объединены в одну группу (условное обозначение «первая» – 10 случаев), а CIN1, 2 и 3 – в другую (13 случаев). Влияние принадлежности пациенток к этим группам не оказывало значимого влияния на уровень Digene-теста ($\chi^2=5,2$; $p>0,07$). Тем не менее, как показано на рис. 2, по мере развития воспалительных процессов уровень Digene-теста в сравнении с нормой возрастает – Me=196,3 (Q1=72,5; Q3=911,9) при развитии неспецифического вагинита и цервицита и Me=241,7 (Q1=105,5; Q3=968) при CIN против Me=39,4 (Q1=5,6; Q3=473) в норме, но незначимый ($Z=3,4$; $p<0,001$) рост имел место только в случае развития CIN. При этом между двумя последними группами значимых и, как показано выше, существенных различий нет ($Z=0,3$; $p>0,76$).

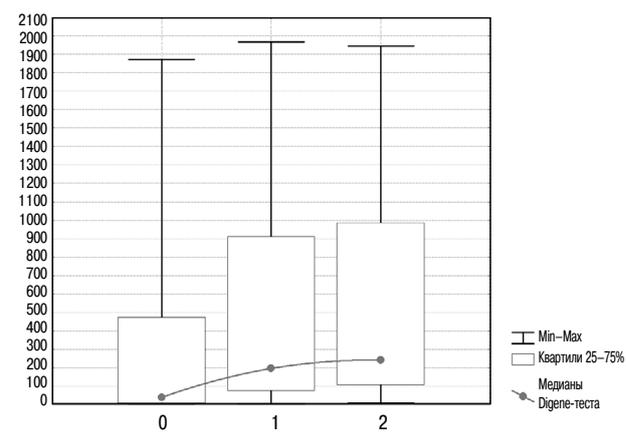
Заключение

При развитии РШМ значения Digene-теста достоверно смещаются в область более высоких, чем в норме, однако однозначно связать его конкретные значения с нормой или развитием рака невозможно.

Проверка влияния на уровень Digene-теста использования контрацепции показала, что никакой связи между результатами теста и наличием/отсутствием контрацепции нет. Такой же результат мы видим при проверке влияния числа родов, а также выкидышей и абортов. Следовательно, эти факторы не оказывают существенного влияния на уровень значений Digene-теста и не могут рассматриваться как основная причина его чрезвычайно высокой вари-

Рис. 2. Зависимость уровня Digene-теста от принадлежности пациенток к группам с нормальным, предраковым и раковым состоянием шейки матки по данным цитологического исследования. По оси абсцисс отмечены категории пациенток по данным цитологического исследования: 0 – без особенностей (норма), 1 – неспецифический вагинит и цервицит, 2 – CIN1, 2, 3. По оси ординат – значения Digene-теста.

Fig. 2. Relation of Digene test level to the patient's group of normal, premalignant, and malignant cervix status according to cytological examination. The abscissa axis indicates the categories of patients according to the cytological examination: 0 – unremarkable (normal); 1 – nonspecific vaginitis and cervicitis, 2 – CIN1, 2, 3. Digene test values are marked on the ordinate axis.



тивности. Изучение результатов кольпоскопической картины и вирусной нагрузки также не показало достоверной связи. По данным цитологического обследования уровень Digene-теста в сравнении с «нормой» возрастает, но значимый рост имел место только в случае развития CIN. Цитологическое исследование материала показало, что, несмотря на чрезвычайную вариабельность Digene-теста, при развитии РШМ или предраковых состояний значения теста достоверно смещаются в область более высоких.

Таким образом, учитывая полученные нами данные, определение вирусной нагрузки информативно не в 100% случаев. Такой тест может использоваться как 2-й этап скрининга, для дальнейшего ведения пациентки необходимы дополнительные данные. Digene-тест позволяет определить группу риска для последующего исследования.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. 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 author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2021 (in Russian)].
2. Dalstein V, Bory J, Graesslin O, et al. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. Basel: Karger, 2006.
3. Cuzick J, Clavel C, Petry K-U, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095-101. DOI:10.1002/ijc.21955
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(9):690-8. DOI:10.1093/jnci/92.9.690
5. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). РОАГ. Утв. МЗ РФ от 02.11.2017. №15-4/10/2/-76-76. М., 2017 [Dobrokachestvennye i predrakovyie zabolovaniia sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly diagnostiki i vedeniia bol'nykh). ROAG. Utv. MZ RF ot 02.11.2017. №15-4/10/2/-76-76. Moscow, 2017 (in Russian)].
6. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-65. DOI:10.1136/jcp.55.4.244
7. Маклецова С.А., Рябинкина Т.С. Связь бактериального вагиноза и предраковых/раковых заболеваний шейки матки. *StatusPraesens*. 2013;5:44 [Makletsova SA, Riabinkina TS. Sviaz' bakterial'nogo vaginoza i predrakovykh/rakovykh zabolovaniy sheiki matki. *StatusPraesens*. 2013;5:44 (in Russian)].
8. Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения. *Русский медицинский журнал*. 2010;18(19):1170-3 [Serov VN, Tverdikova MA, Tiutiunnik VL. Papillomavirusnaia infektsiia genitalii: osnovnye printsipy lecheniia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;18(19):1170-3 (in Russian)].
9. Forsum U, Holst E, Larsson PG, et al. Bacterial vaginosis – a microbiological and immunological enigma. Review article. *APMIS*. 2005;113(2):81-90. DOI:10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130201.x
10. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):50-4 [Ashrafyan LA, Kiselev VI, Kuznetsov IN, et al. Cervical cancer: issues with prevention and screening in the Russian Federation. *Doctor.Ru*. 2019;11(166):50-4 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54
11. Ferris DG, Litaker MS. ASCUS/L SIL Triage Study (ALTS) Group. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):1934-41. DOI:10.1016/j.ajog.2004.06.107
12. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-59. DOI:10.1016/S1473-3099(07)70158-5
13. Soares LC, Braz FLTA, Araújo AR, Oliveira MAP. Association of sexually transmitted diseases with cervical ectopy: a systematic review. *Sex Transm Dis*. 2019;46(7):452-7. DOI:10.1097/OLQ.0000000000000992
14. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):10. DOI:10.1186/1471-2334-11-10
15. Ящук А.Г., Рахматуллина И.Р., Зайнуллина Р.М., и др. Разнообразие типов вируса папилломы человека в популяции женщин г. Уфы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;14(2):25-9 [Yashchuk AG, Rakhmatullina IR, Zainullina RM, et al. The diversity of human papillomavirus types in the female population of Ufa. *Bashkortostan Medical Journal*. 2019;14(2):25-9 (in Russian)].
16. Камоева С.В., Савченко Т.Н., Абаева Х.А., и др. Нормализация состояния микробиоценоза влагалища для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после влагалищных операций по поводу пролапса внутренних половых органов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(5):79-83 [Kamoeva SV, Savchenko TN, Abaeva KhA, et al. Normalization of vaginal microbiocenosis for the prevention of infectious and inflammatory complications after vaginal surgery for internal genital prolapse. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(5):79-83 (in Russian)].
17. Ахметгалеева А.Ф., Султанова Р.И., Машков О.И., и др. Ранняя диагностика рака шейки матки в Республике Башкортостан: пилотный проект. *Медицинская генетика*. 2020;19(6):47-8 [Akhmetgaleeva AF, Sultanova RI, Mashkov OI, et al. Early diagnosis of cervical cancer in the Republic of Bashkortostan: a pilot project. *Medical Genetics*. 2020;19(6):47-8 (in Russian)].
18. Мусин И.И., Зайнуллина Р.М., Попова Е.М., Нафтулович Р.А. Современные принципы лечения женщин с пролапсом тазовых органов и патологией шейки матки. *Практическая медицина*. 2016;1(93):76-9 [Musin II, Zainullina RM, Popova EM, Naftulovich RA. Modern principles of treatment of women with pelvic prolapse and cervix uteri pathology. *Prakticheskaia meditsina*. 2016;1(93):76-9 (in Russian)].
19. Шаргородская А.В., Бебнева Т.Н. Цервициты, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией: прогнозирование и выбор тактики ведения пациенток. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(2):143-7 [Shargorodskaya AV, Bebeva TN. Cervicitis associated with papillomavirus infection: prediction and management strategy choice. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(2):143-7 (in Russian)].
20. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., и др. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Медицинский Совет*. 2015;(XX):72-7 [Prilepskaia VN, Bayramova GR, Kogan EA, et al. New options for early diagnosis and prevention of HPV-associated cervical lesions. *Medical Council*. 2015;(XX):72-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-XX-72-77
21. Phillips S, Garland SM, Tan JH, et al. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene hybrid capture 2, Roche linear array and roche amplicor for detection of high-risk human papillomavirus genotypes in women undergoing treatment for cervical dysplasia. *J Clin Virol*. 2015;62:63-5. DOI:10.1016/j.jcv.2014.11.017
22. Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н., Лешкина Г.В. Выявление патологии шейки матки в традиционной цитологии при использовании совместного ВПЧ-ПАП-теста. М.: Молекулярная диагностика, 2017. [Shipulina OYu, Romaniuk TN, Leshkina GV. Vyivlenie patologii sheiki matki v traditsionnoi tsitologii pri ispol'zovanii sovmestnogo VPCh-PAP-testa. Moscow: Molekuliarnaia diagnostika, 2017 (in Russian)].
23. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: inform bulletin [Internet]. 2018. Available at: [www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/humanpapillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/humanpapillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). Accessed: 23.09.2022.
24. Балпанова Г.Т., Бижигитова Б.Б. Хроническое воспаление и рак. *Вестник КазНМУ*. 2017;4:424-6 [Balpanova GT, Bizhigitova BB. Khronicheskoe vospalenie i rak. *Vestnik KazNMU*. 2017;4:424-6 (in Russian)].
25. Глант С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998 [Glants S. Mediko-biologicheskaiia statistika. Moscow: Praktika, 1998 (in Russian)].
26. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002 [Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: MediaSfera, 2002 (in Russian)].
27. Тейлор Дж. Введение в теорию ошибок. М.: Мир, 1986 [Teilor Dzh. Vvedenie v teoriiu oshibok. Moscow: Mir, 1986 (in Russian)].
28. Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. М.: Финансы и статистика, 1983 [Khollender M, Vulf D. Neparametricheskie metody statistiki. Moscow: Finansy i statistika, 1983 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022

Воспроизводимость цитологических диагнозов при оценке жидкостных мазков шейки матки, а также иммуноцитохимической коэкспрессии p16/Ki-67 ручным и автоматическим методом

А.В. Трегубова, Н.С. Теврюкова, Л.С. Ежова, М.В. Шамаракова, А.С. Бадлаева, Д.А. Добровольская, Г.Р. Байрамова, Н.М. Назарова, А.Ю. Шилиев, А.В. Асатурова[✉]

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

Аннотация

Цель. Оценить воспроизводимость цитологических диагнозов при оценке жидкостных мазков шейки матки, а также иммуноцитохимической коэкспрессии p16/Ki67 ручным и автоматическим методом.

Материалы и методы. Исследовались цитологические мазки, приготовленные по методу жидкостной цитологии на приборе Becton Dickinson (технология SurePath), иммуноцитохимическое исследование проводилось на автоматическом иммуноштейнере Ventana BenchMark Ultra с использованием коммерческого набора CINtec (определение коэкспрессии p16/Ki-67). Изучено 100 цитологических препаратов (50 пар ПАП-мазок-иммуноцитохимический препарат). Диагностический набор просмотрен пятью цитологами независимо друг от друга, цитологические препараты оценены с помощью 4 категорий по системе Бетесда (2014 г.) и по категориям норма/патология. Оценка коэкспрессии p16/Ki-67 проводилась по рекомендациям производителя (Roch) ручным методом (световой микроскоп) и с помощью автоматической системы Vision Cyto Pap ICC. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программного обеспечения SPSS версии 26.0.0.0 с определением показателей воспроизводимости каппа Коэна и каппа Флейса.

Результаты. При оценке воспроизводимости четырех категорий цитологических диагнозов по системе Бетесда (2014 г.) выявлено, что уровень коэффициента каппа Коэна составил 0,048–0,265. Общая каппа Флейса между всеми цитологами составила 0,103. При выделении только двух категорий (норма и патология) уровень воспроизводимости составил от 0,058 до 0,377. При оценке коэкспрессии p16 и Ki-67 выявлена воспроизводимость по каппе Коэна от 0,196 до 0,574, при этом общая каппа Флейса составила 0,407. При сопоставлении результатов оценки каждым из цитологов с нейросетью воспроизводимость по каппе Коэна составила от 0,103 до 0,436.

Заключение. В настоящем исследовании воспроизводимость цитологических заключений с применением системы Бетесда 2014 г., а также двух категорий (норма/патология) на основании исследования ПАП-мазков оказалась низкой. С нашей точки зрения, такие результаты прежде всего связаны с большим количеством патологических мазков, включенных в исследование. Применение иммуноцитохимического метода позволило в 3 раза увеличить воспроизводимость диагнозов, что свидетельствует о необходимости использования определения коэкспрессии p16 и Ki-67 для повышения чувствительности и специфичности цитологического метода. Сопоставимые данные воспроизводимости при сравнении ручной и автоматической оценки «двойной метки» свидетельствуют о том, что в настоящее время нейросетевой алгоритм может помочь в области поддержки принятия решения, а не заменить цитолога на диагностическом этапе.

Ключевые слова: ПАП-мазок, коэкспрессия p16/Ki-67, нейросетевой анализ, воспроизводимость, система Бетесда

Для цитирования: Трегубова А.В., Теврюкова Н.С., Ежова Л.С., Шамаракова М.В., Бадлаева А.С., Добровольская Д.А., Байрамова Г.Р., Назарова Н.М., Шилиев А.Ю., Асатурова А.В. Воспроизводимость цитологических диагнозов при оценке жидкостных мазков шейки матки, а также иммуноцитохимической коэкспрессии p16/Ki-67 ручным и автоматическим методом. Гинекология. 2022;24(6):499–505. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202009

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Асатурова Александра Вячеславовна** – д-р мед. наук, зав. 1-м патолого-анатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a.asaturova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Трегубова Анна Васильевна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-4601-1330

Теврюкова Надежда Сергеевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-3305-8543

Ежова Лариса Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го патолого-анатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-9804-8349

Шамаракова Марина Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-0972-4350

Бадлаева Алина Станиславовна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-5223-9767

Добровольская Дарья Алексеевна – аспирант научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0002-1409-9959

[✉] **Aleksandra V. Asaturova** – D. Sci. (Med), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a.asaturova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Anna V. Tregubova – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-4601-1330

Nadezda S. Tevrukova – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-3305-8543

Larisa S. Ezhova – Cand. Sci. (Med), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-9804-8349

Marina V. Shamarakova – Cand. Sci. (Med), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-0972-4350

Alina S. Badlaeva – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-5223-9767

Darya A. Dobrovolskaya – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-1409-9959

Reproducibility of cytological diagnoses in evaluating liquid cervical smears and immunocytochemical co-expression of p16/Ki-67 using manual and automatic methods

Anna V. Tregubova, Nadezda S. Tevrukova, Larisa S. Ezhova, Marina V. Shamarakova, Alina S. Badlaeva, Darya A. Dobrovolskaya, Guldana R. Bayramova, Niso M. Nazarova, Alexey Yu. Shilyaev, Aleksandra V. Asaturova✉

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

Abstract

Aim. To assess the reproducibility of cytological diagnoses in evaluating liquid cervical smears and immunocytochemical co-expression of p16/Ki-67 using manual and automatic methods.

Materials and methods. Cytological smears prepared using the liquid cytology method on the Becton Dickinson device (SurePath technology) were studied. An immunocytochemical study was carried out using a Ventana BenchMark Ultra automatic immunostainer with a commercial CINtec kit (determination of p16/Ki-67 co-expression). In total, 100 cytological slides (50 pairs of Pap-smears and immunocytochemical slides) were studied. The diagnostic kit was reviewed by five cytologists independently, and the cytologic slides were evaluated using four categories according to the Bethesda system (2014) and according to the categories of normal/abnormal. The co-expression of p16/Ki-67 was assessed per the manufacturer's recommendations (Roche) using the manual method (light microscope) and the automatic Vision Cyto Pap ICC system. Statistical processing of the results was performed using the SPSS software package version 26.0.0.0 with the calculation of the reproducibility indices of Cohen's kappa and Fleiss' kappa.

Results. When assessing the reproducibility of four categories of cytological diagnoses according to the Bethesda system (2014), Cohen's kappa was 0.048–0.265. The overall Fleiss' kappa between all cytologists was 0.103. When only two categories (normal/abnormal) were used, the reproducibility ranged from 0.058 to 0.377. When assessing the co-expression of p16 and Ki-67, Cohen's kappa reproducibility was from 0.196 to 0.574, while the overall Fleiss' kappa was 0.407. When comparing the evaluation results of each of the cytologists with the neural network, Cohen's kappa reproducibility ranged from 0.103 to 0.436.

Conclusion. The reproducibility of cytological diagnoses according to the Bethesda system (2014) and two categories (normal/abnormal) based on the Pap smear study was low. Such results are primarily due to a large number of abnormal smears in the study. The immunocytochemical method has diagnosis reproducibility three times higher, indicating the need to measure the co-expression of p16 and Ki-67 to increase the sensitivity and specificity of the cytological method. Similar reproducibility when comparing the manual and automatic evaluation of the "double label" suggests that the neural network algorithm can currently help in decision support rather than replace the cytologist at the diagnostic stage.

Keywords: Pap smear, p16/Ki-67 co-expression, neural network analysis, reproducibility, Bethesda system

For citation: Tregubova AV, Tevrukova NS, Ezhova LS, Shamarakova MV, Badlaeva AS, Dobrovolskaya DA, Bayramova GR, Nazarova NM, Shilyaev AY, Asaturova AV. Reproducibility of cytological diagnoses in evaluating liquid cervical smears and immunocytochemical co-expression of p16/Ki-67 using manual and automatic methods. *Gynecology*. 2022;24(6):499–505. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202009

Введение

Цитологическое исследование мазков шейки матки с окраской по Папаниколу является основополагающим методом скрининга рака шейки матки в Российской Федерации (в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.10.2020 №1130н). Данный метод, хотя и не является самым эффективным, все же продемонстрировал значительные результаты в развивающихся странах и позволил значительно снизить заболеваемость раком шейки матки за последние 40 лет [1, 2]. В то же время ПАП-тест подвергается критике в связи с довольно низкой чувствительностью и воспроизводимостью диагнозов между цитологами, даже при наличии значительного практического опыта [3–5]. Следует отметить, что в последние годы все чаще в практику клинического цитолога включаются дополнительные методы, позволяющие улучшить точность диагностики интраэпителиальной патологии шейки матки. Прежде всего речь идет о иммуноцитохимическом исследовании коэкспрессии p16 и Ki-67, доступном в виде коммерческих наборов. В ряде исследований показано, что воспроизводимость

диагнозов с применением иммуноцитохимических исследований повышается [6, 7]. Также в последнее десятилетие разработано множество систем автоматического анализа цитологических мазков для поддержки принятия решений. Применение таких систем призвано повысить воспроизводимость цитологических диагнозов, и в некоторых исследованиях удалось показать положительные результаты [8–11].

Несмотря на успех первичного скрининга на вирус папилломы человека (ВПЧ) во многих развитых странах и перечисленные недостатки, цитологический скрининг продолжает оставаться ведущим методом скрининга в России, однако исследований воспроизводимости цитологических диагнозов в российской популяции практически не проводилось [12]. А воспроизводимость диагнозов с применением «двойной метки» и автоматической оценки в России не исследовалась совсем. В связи с этим решено провести исследование воспроизводимости цитологических диагнозов, поставленных несколькими цитологами при изучении мазков, окрашенных по Папаниколу, воспроизводимости оценки двойного окрашивания на p16 и Ki-67, а также ре-

Байрамова Гюльдана Рауфовна – д-р мед. наук, зав. по клин. работе научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0003-4826-661X

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-9499-7654

Шильяев Алексей Юрьевич – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». ORCID: 0000-0001-7200-2708

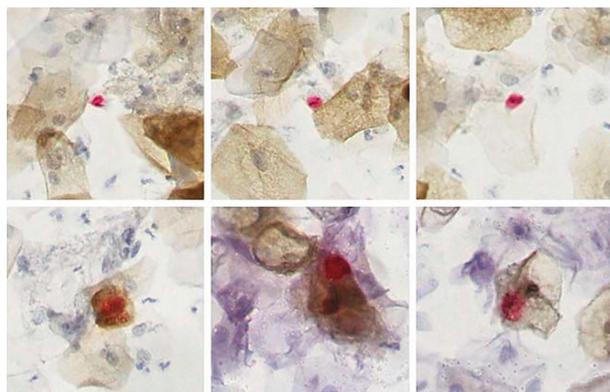
Guldana R. Bayramova – D. Sci. (Med), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-4826-661X

Niso M. Nazarova – D. Sci. (Med), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-9499-7654

Alexey Yu. Shilyaev – Cand. Sci. (Med), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0001-7200-2708

Рис. 1. Примеры автоматической оценки экспрессии p16 и Ki-67. Верхний ряд: ложноположительная интерпретация: есть клетки с позитивной экспрессией Ki-67 (красное окрашивание) и позитивной экспрессией p16 (коричневое окрашивание), но совместной экспрессии маркеров нет. Нижний ряд: верная интерпретация, есть клетки с одновременным красным и коричневым окрашиванием, положительная «двойная метка».

Fig. 1. Examples of automatic evaluation of p16 and Ki-67 expression. Top row: false positive interpretation; there are cells with positive expression of Ki-67 (red staining) and positive expression of p16 (brown staining) but no co-expression of markers. Bottom row: correct interpretation, there are cells with simultaneous red and brown staining, positive "double label."



зультатов, полученных при применении автоматической системы оценки шеечных мазков.

Материалы и методы

Проведенное исследование – поперечное, исследовались цитологические мазки, окрашенные по Папаниколау, приготовленные методом жидкостной цитологии по системе SurePath (Becton Dickinson) в 1-м патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» в период с 1 января 2019 по 1 января 2022 г. Для оценки воспроизводимости отобраны 100 мазков (50 пар ПАП-мазок–иммуноцитохимический препарат), которые просматривались 5 цитологами с опытом работы в области гинекологической клинической цитологии не менее 3 лет. Цитологические заключения давались по системе Бетесда (2014 г.), а также с выделением категорий норма/патология. В качестве иммуноцитохимического исследования экспрессии p16 и Ki-67 применялся коммерческий набор CINtec (Roche, США), иммуностейнер Ventana BenchMark Ultra, а для оценки автоматического определения «двойной метки» (коэкспрессии p16 и Ki-67) использовался дополнительный модуль Vision Cyto Pap ICC (Вест Медика, Россия). Коэкспрессию p16 и Ki-67 считали положительной при наличии хотя бы одной клетки с красным окрашиванием ядра и коричневым окрашиванием ядра/цитоплазмы. Данный порог в 1 позитивную клетку применялся как для ручного, так и для автоматического метода оценки иммуноцитохимических препаратов. При неверном определении коэкспрессии нейросетью положительный результат не выбраковывался вне зависимости от количества найденных позитивных клеток (рис. 1).

В качестве статистического критерия использовалась каппа Коэна при попарных сравнениях диагнозов между цитологами или между цитологом и нейросетью и каппа Флейса при оценке воспроизводимости диагнозов между всеми цитологами. Оценивалась воспроизводимость диагнозов по

Таблица 1. Воспроизводимость цитологических диагнозов по системе Бетесда (2014 г.)

Table 1. Reproducibility of cytological diagnoses according to Bethesda system (2014)

	Цитолог 2	Цитолог 3	Цитолог 4	Цитолог 5
Цитолог 1	0,216 (<0,001)	0,265 (<0,001)	*-0,003 (0,946)	0,055 (0,126)
Цитолог 2		0,274 (<0,001)	0,163 (0,009)	0,05 (0,347)
Цитолог 3			0,098 (0,163)	0,048 (0,026)
Цитолог 4				0,017 (0,596)
Каппа Флейса между всеми цитологами			0,103	$p < 0,001$

Здесь и в табл. 2: *маркер очень низкого согласия между исследователями.

Таблица 2. Воспроизводимость цитологических диагнозов при выделении групп нормы и патологии (бинарной оценке)

Table 2. Reproducibility of cytological diagnoses using normal/abnormal categories (binary assessment)

	Цитолог 2	Цитолог 3	Цитолог 4	Цитолог 5
Цитолог 1	0,244 (0,004)	0,377 (<0,001)	0,058 (0,518)	0,124 (0,026)
Цитолог 2		0,354 (<0,001)	0,301 (0,003)	0,124 (0,150)
Цитолог 3			0,188 (0,05)	0,187 (0,002)
Цитолог 4				*-0,042 (0,597)
Каппа Флейса между всеми цитологами			0,174	$p < 0,001$

категориям NILM, ASC-US, LSIL, HSIL, а также по категориям норма/патология (для цитологических мазков, окрашенных по Папаниколау); и по категориям «двойная метка» позитивная/«двойная метка» негативная (для иммуноцитохимических препаратов). Каждый из цитологов оценивал наборы цитологических и иммуноцитохимических препаратов независимо друг от друга. Для всех препаратов, в которых установлен диагноз HSIL, доступны гистологические препараты, подтверждающие диагноз HSIL (диагноз ставился опытным гинекологическим патологом). Оценка уровня воспроизводимости проводилась по следующей шкале: 0,00–0,20 – низкая; 0,21–0,40 – удовлетворительная; 0,41–0,60 – средняя; 0,61–0,80 – хорошая; 0,81–1,00 – отличная [13]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программного обеспечения SPSS версии 26.0.0.0.

Результаты

При оценке воспроизводимости четырех категорий цитологических диагнозов по системе Бетесда выявлено, что уровень коэффициента каппа Коэна составил 0,048–0,265, т.е. находился на низком уровне. Общая каппа Флейса между всеми цитологами составила 0,103 (низкий уровень воспроизводимости); табл. 1.

При выделении только двух категорий (норма и патология) уровень воспроизводимости составил от 0,058 до 0,377, т.е. от низкой до удовлетворительной (табл. 2).

При определении «двойной метки» выявлены следующие результаты: при оценке коэкспрессии p16 и Ki-67 выявлена воспроизводимость по каппе Коэна от 0,196 до 0,574, т.е. от низкой до средней, при этом общая каппа Флейса составила 0,407 (средняя); табл. 3.

При сопоставлении результатов оценки каждым из цитологов с нейросетью воспроизводимость по каппе Коэна составила от 0,103 до 0,436 (от низкой до средней); табл. 4.

Обсуждение

Цитологическое исследование ПАП-мазка остается одной из самых распространенных стратегий скрининга рака шейки матки в мире, особенно в странах с невысоким

экономическим уровнем [14–17]. Известно, что от момента заражения ВПЧ до развития тяжелого поражения шейки матки (HSIL) проходит в среднем 8–10 лет. Таким образом, даже в случае пропуска патологии при первом и даже при втором раунде скрининга все еще остается значительная возможность детекции поражения шейки матки на ранних стадиях [18]. Следует отметить, что традиционный метод приготовления мазка является очень бюджетным исследованием, однако именно жидкостный метод позволяет достичь высокого охвата скрининговым обследованием даже при небольшом количестве высококвалифицированных клинических цитологов, подготовка которых требует значительного количества времени и ресурсов. Показано, что переход на жидкостную технологию приготовления цитологических мазков позволил достичь снижения неопределенных результатов (ASC), увеличения чувствительности и специфичности цитологического метода, а также дал возможность выполнять дополнительные исследования из того же материала, фиксированного в транспортной жидкости виалы (иммуноцитохимическое определение p16 и Ki-67, ВПЧ-типирование) [19–21]. Поэтому, несмотря на высокую стоимость оборудования для жидкостной цитологии, более высокую стоимость расходных материалов, необходимость дополнительного обучения цитологов и цитотехнологов, многие лаборатории успешно внедрили данную методику в свой диагностический процесс, в том числе в России [22].

Наиболее распространенными технологиями для производства жидкостной цитологии в мире, а затем и в России стали ThinPrep (Hologic), SurePath (Becton Dickinson) и CellPrep (Byodyne). Технологии ThinPrep и CellPrep основаны на методе прямой фильтрации, в то время как технология SurePath предполагает предварительное центрифугирование для достижения более «чистых» мазков, лишенных примесей и избыточного количества воспалительных клеток и форменных элементов крови. В настоящем исследовании применялась именно технология SurePath. Следует отметить, что данная технология предполагает выраженное «закругление» клеточных комплексов и краев клеток, что делает их менее похожими на клетки, характерные для традиционных мазков, чем такие технологии, как ThinPrep и CellPrep [23]. В связи с этим клинические цитологи, которые проводят диагностику патологии шейки матки с применением мазков SurePath, должны пройти специальное обучение. Все пять цитологов, принимавших участие в данном исследовании, имеют соответствующие сертификаты, свидетельствующие о том, что они прошли такое обучение.

Тем не менее воспроизводимость диагнозов, поставленных на основе ПАП-мазков в нашем исследовании, являлась довольно низкой и не превышала удовлетворительных значений при сопоставлении заключений отдельных пар цитологов. Следует отметить, что основными факторами, влияющими на невысокий уровень воспроизводимости цитологических мазков, являются количество выделяемых категорий и количество патологических случаев, включенных в исследование [5]. Так, например, в исследовании M. Stoler и соавт., в которое включено относительно небольшое количество мазков с патологическими изменениями, уровень воспроизводимости диагнозов оказался удовлетворительным ($\kappa=0,46$) [3], схожий уровень воспроизводимости показан и в исследовании M. Confortini и соавт. ($\kappa=0,46$) [24]. При большом количестве мазков категории ASC-US уровень воспроизводимости неизменно снижается: так, в исследовании S. Sriamorn и соавт. с большим количеством патологических мазков согласованность диагнозов оказалась умеренной ($\kappa=0,37$) [25].

Таблица 3. Воспроизводимость оценки коэкспрессии p16 и Ki-67
Table 3. Reproducibility of p16 and Ki-67 co-expression evaluation

	Цитолог 2	Цитолог 3	Цитолог 4	Цитолог 5
Цитолог 1	0,345 (<0,001)	0,432 (<0,001)	0,520 (<0,001)	0,525 (<0,001)
Цитолог 2		0,574 (<0,001)	0,196 (0,003)	0,497 (<0,001)
Цитолог 3			0,325 (<0,001)	0,567 (<0,001)
Цитолог 4				0,351 (<0,001)
Каппа Флейса между всеми цитологами			0,407	$p<0,001$

Таблица 4. Воспроизводимость оценки коэкспрессии p16 и Ki-67 между цитологами и нейросетью
Table 4. Reproducibility of p16 and Ki-67 co-expression evaluation between cytologists and neural network

	Цитолог 1	Цитолог 2	Цитолог 3	Цитолог 4	Цитолог 5
Нейросеть	0,334 (<0,001)	0,103 (<0,046)	0,248 (<0,001)	0,436 (<0,001)	0,295 (<0,001)

В нашем исследовании патологических мазков более 70%, в связи с чем мы полагаем, что невысокие показатели воспроизводимости связаны именно с этим фактором, а не с количеством категорий, выделяемых для исследования, поскольку деление исследуемого материала на две группы (норма и патология) вместо четырех (NILM, ASC-US, LSIL и HSIL) позволило повысить показатель воспроизводимости всего на 0,073, при этом она все равно оставалась низкой. К такому же выводу пришли и H. Hwang и соавт., которые выявили разницу в воспроизводимости цитологических заключений, сделанных с использованием трех и пяти категорий, равную всего лишь 0,04 [5].

Одним из самых распространенных методов повышения воспроизводимости цитологических диагнозов при патологии шейки матки является применение иммуноцитохимического исследования с использованием определения коэкспрессии p16 и Ki-67 [26–28].

Данный тест даже предложен в качестве сортировочного (triage) теста при первичном ВПЧ-скрининге в связи с высокой эффективностью в сочетании с экономической обоснованностью [29]. Оценка воспроизводимости диагнозов при применении иммуноцитохимического теста продемонстрировала более высокие результаты по сравнению с ПАП-тестом. Так, в исследовании M. McMenamin и соавт. коэффициент воспроизводимости каппа составил 0,65–0,91 [30]. В исследовании N. Wentzensen и соавт. коэффициент воспроизводимости к варьировался от 0,65 до 0,81, причем для всех исследователей он составил 0,71, а для цитотехнологов – 0,73 [31]. В исследовании S. Goh и соавт. воспроизводимость результата оценки коэкспрессии p16/Ki-67 оказалась отличной для всех групп наблюдений (0,834–0,977) [32].

Также показано, что с увеличением количества просмотренных иммуноцитохимических препаратов воспроизводимость диагнозов существенно улучшается: от средней ($\kappa=0,47$) при просмотре менее 30 препаратов до отличной ($\kappa=0,88$) при просмотре более 300 препаратов [33]. В некоторых исследованиях, особенно охватывающих несколько лабораторий, однако, отмечалась невысокая воспроизводимость оценки двойной метки, которая оказалась еще ниже для мазков с диагнозами CIN 2+ (0,558 и 0,487 соответственно) [24].

Кроме того, существенно различалась и воспроизводимость диагнозов в отношении различных диагностических категорий: в исследовании M. Venevo и соавт. коэффици-

ент каппа составил 0,692 для позитивной и 0,641 для негативной категорий мазков (хорошая воспроизводимость), в то время как для неопределенной категории данный показатель стал очень низким ($\kappa=0,058$) [34, 35]. В нашем исследовании мы получили существенное (почти в 3 раза) увеличение показателя воспроизводимости каппа при использовании «двойной метки» по сравнению с воспроизводимостью диагнозов с применением ПАП-мазков. Однако она все еще оставалась на среднем уровне (общая каппа Флейса составила 0,407). Эти результаты свидетельствуют о том, что оценка экспрессии p16/Ki-67 сопряжена с определенными трудностями, что, в частности, касается интерпретации двойного окрашивания в группах клеток и в клетках с небольшим количеством цитоплазмы, а также клеток с бледной цитоплазматической окраской на p16 [30, 35].

К сожалению, преодолеть эти ограничения не удалось и с применением автоматической системы оценки экспрессии p16/Ki-67, которая проводилась с использованием специального модуля программы Vision Cyto Pap ICC. Более того, показатели воспроизводимости каппы Коэна оказались ниже в парах цитолог–нейросеть (0,103–0,436), чем в парах между цитологами (0,196–0,574). Это связано с несколькими факторами, которые в совокупности могут приводить к невысокой воспроизводимости результатов, основанных только на автоматической оценке. В частности, следует отметить, что в большинстве случаев при разработке нейросетевых подходов для автоматического анализа цифровых копий препаратов на этапе рутинной разметки клеточных элементов и окрашенных тканевыми маркерами структур используется труд недостаточно квалифицированных специалистов (студентов или ординаторов), поскольку считается, что этот этап очень трудоемкий и в то же время не требует внимательного анализа каждой клетки/структуры. Однако это не соответствует действительности: на самом деле именно от того, насколько точно и грамотно будет проведена разметка, зависит конечная эффективность работы нейросетевого анализа [36, 37]. Поэтому этот этап требует значительных ресурсов, как финансовых, так и человеческих.

Кроме того, следует отметить, что эволюционно автоматизация процессов в цитологической диагностике шла по пути замены самых простых, рутинных процессов, требующих значительного количества времени, при этом квалификация для их выполнения требовалась минимальная (например, ручное окрашивание препаратов представляет собой последовательное погружение препарата в подготовленные растворы). В связи с этим автоматизация таких процессов проводилась успешно, практически во всех лабораториях в настоящее время в рабочем процессе используются автоматические стейнеры для различных видов окраски цитологических мазков, а также иммуностейнеры для проведения иммуноцитохимических исследований. Поэтому кажется логичным предлагать именно замену самых легких этапов диагностики с помощью нейросети, например узнавание неизмененных клеток, а не стараться правильно верифицировать диагностические категории.

С помощью такого же подхода разрабатывались системы для автоматической оценки цитологических мазков компаниями-производителями систем для приготовления жидкостных мазков – модуль ThinPrep Imaging System (Hologic Inc) [38], FocalPoint (Becton Dickinson) [39], Vision Cyto Pap (Вест Медика), применение которых преимущественно основано на исключении из оценки цитологом неизмененных клеток с выделением (отбором) подозрительных клеточных элементов и групп клеток. Данные манипуляции существенно облегчают работу цитолога, позволяя ему не про-

сматривать все поля зрения, а сконцентрироваться только на тех клетках, которые не совпадают с неизмененными по каким-либо характеристикам. Однако и FocalPoint, и Vision Cyto Pap могут предложить цитологу для оценки очень большое количество патологически измененных клеток, не сокращая, таким образом, время просмотра препарата. В то же время ThinPrep Imaging System предлагает оценить только 22 клетки/группы клеток, причем к необходимым для просмотра полям зрения будут относиться и железистые клетки в комплексах. Таким образом, остается вероятность для цитолога не увидеть наиболее измененные клетки и записать диагноз.

В какой-то степени данные ограничения касаются и автоматической оценки иммуноцитохимических исследований. Подразумевается, что цитолог должен оценить все клетки, которые отобраны алгоритмом нейросети как подозрительные в отношении наличия коэкспрессии p16/Ki-67. В нашем исследовании мы принимали за положительные результаты те образцы, где хотя бы одна клетка расценена автоматическим модулем как положительная в отношении «двойной метки». Именно тот факт, что на данном этапе не происходил этап «выбраковки» ложноположительных результатов, мог привести к невысокой согласованности цитологов и нейросети при определении экспрессии иммуноцитохимических маркеров.

Следует отметить, что в мировой литературе пока еще не велико количество публикаций, посвященных сравнению ручного и автоматического методов оценки коэкспрессии p16 и Ki-67, несмотря на то что Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрило коммерческий тест CINtec для определения данных маркеров в качестве скринингового метода [33]. В тех исследованиях, которые опубликованы, результаты касаются не только мазков шейки матки, но и анальной цитологии. В них отмечаются следующие отличия: во-первых, в качестве порогового значения в данных исследованиях принималось наличие нескольких (от 3 до 5) клеток с коэкспрессией p16/Ki-67 (в то время как мы в нашем исследовании определили одинаковый порог в 1 позитивную клетку как для ручного, так и для автоматического этапов). Во-вторых, авторы не приводят в своих результатах данных о воспроизводимости диагнозов конкретных пациентов, а лишь указывают на общее количество положительных или отрицательных в отношении «двойной метки» мазков [7]. Таким образом, можно предположить, что в настоящее время место автоматических систем анализа цитологических мазков – преимущественно в области разработки системы поддержки принятия решений и выделения областей интереса, а не в замене цитолога на этапе классификации диагностических категорий или оценки экспрессии иммуноцитохимических маркеров.

Заключение

В настоящем исследовании воспроизводимость цитологических заключений с применением системы Бетесда 2014 г., а также двух категорий (норма/патология) на основании исследования ПАП-мазков, приготовленных методом жидкостной цитологии (SurePath), оказалась низкой. С нашей точки зрения, такие результаты прежде всего связаны с большим количеством патологических мазков, включенных в исследование. Применение иммуноцитохимического метода позволило существенно (в 3 раза) увеличить воспроизводимость диагнозов, что свидетельствует о необходимости использования определения коэкспрессии p16 и Ki-67 для повышения чувствительности и специфичности цитологического метода. Сравнение ручной и автоматической оцен-

ки «двойной метки» выявило сопоставимые результаты при сравнении воспроизводимости между цитологами и между цитологами и нейросетевым алгоритмом. Это свидетельствует о том, что в настоящее время данный алгоритм может помочь в основном в области поддержки принятия решения, а не заменить цитолога на диагностическом этапе.

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 при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Москвы в рамках научного проекта №21-315-70048.

Funding source. The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) and the Government of Moscow within the scientific project №21-315-70048.

Литература/References

- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin*. 1999;49(1):8-31.
- Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001;285(11):1500-5.
- Selvaggi SM. Implications of low diagnostic reproducibility of cervical cytologic and histologic diagnoses. *JAMA*. 2001;285(11):1506-8.
- Hwang H, Follen M, Guillaud M, et al. Cervical cytology reproducibility and associated clinical and demographic factors. *Diagn Cytopathol*. 2020;48(1):35-42.
- Kloboves Prevodnik V, Jerman T, Nolde N, et al. Interobserver variability and accuracy of p16/Ki-67 dual immunocytochemical staining on conventional cervical smears. *Diagn Cytopathol*. 2019;14(1):48.
- Wentzensen N, Lahrmann B, Clarke MA, et al. Accuracy and Efficiency of Deep-Learning-Based Automation of Dual Stain Cytology in Cervical Cancer Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(1):72-9.
- Dey P. Artificial neural network in diagnostic cytology. *CytoJournal*. 2022;19:146.
- Sanyal P, Barui S, Deb P, Sharma HC. Performance of A Convolutional Neural Network in Screening Liquid Based Cervical Cytology Smears. *J Cytol*. 2019;36(3):146.
- Mohammed MA, Abdurahman F, Ayalew YA. Single-cell conventional pap smear image classification using pre-trained deep neural network architectures. *BMC Biomed Eng*. 2021;3(1):1-8.
- Zhang L, Lu L, Member S, et al. DeepPap: Deep Convolutional Networks for Cervical Cell Classification. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2017;21(6):1633-43.
- Фириченко С.В., Манухин И.Б., Роговская С.И., Манухина Е.И. «Подводные камни» цервикального скрининга. *Доктор.Ру*. 2018;2(146):26-34 [Firichenko SV, Manukhin IB, Rogovskaya SI, Manukhina EI. Pitfalls in Cervical Screening. *Doctor.Ru*. 2018;2(146):26-34 (in Russian)].
- Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159.
- Swales AL, Hossler CE, Kesterson JP. Pathway to the Papanicolaou smear: The development of cervical cytology in twentieth-century America and implications in the present day. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):3-7.
- Salehiniya H, Momenimovahed Z, Allahqoli L, et al. Factors related to cervical cancer screening among Asian women. *Riv Eur Sci Med Farmacol*. 2021;25(19):6109-22.
- Cudjoe J, Nkimbeng M, Turkson-Ocran RA, et al. Understanding the Pap Testing Behaviors of African Immigrant Women in Developed Countries: A Systematic Review. *J Immigr Minor Health*. 2021;23(4):840-56.
- Chin SS, Jamonek Jamhuri NAB, Hussin N, et al. Factors influencing pap smear screening uptake among women visiting outpatient clinics in Johor. *Malays Fam Physician*. 2022;17(2):46-55.
- Settakorn J, Rangdaeng S, Preechapornkul N, et al. Interobserver reproducibility with LiquiPrep liquid-based cervical cytology screening in a developing country. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(1):92-6.
- Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, et al. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program: a prospective randomized study. *Cancer*. 2007;111(5):285-91.
- Nishio H, Iwata T, Nomura H, et al. Liquid-based cytology versus conventional cytology for detection of uterine cervical lesions: a prospective observational study. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(6):522-8.
- Sharma P, Gupta P, Gupta N, et al. Evaluation of the Performance of CinTec® PLUS in SurePath™ Liquid-Based Cervico-Vaginal Samples. *Turk Patoloji Dergisi*. 2021;37(1):32-8.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Асатурова А.В., и др. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. М., 2020 [Sukhikh GT, Prilepskaia VN, Asaturova AV, et al. Diagnostika, lecheniie i profilaktika tservikal'nykh intraepitel'nykh neoplazii. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Sharma J, Toi P, Siddaraju N, et al. A comparative analysis of conventional and SurePath liquid-based cervicovaginal cytology: A study of 140 cases. *J Cytol*. 2016;33(2):80-4.
- Confortini M, Bondi A, Cariaggi MP, et al. Interlaboratory reproducibility of liquid-based equivocal cervical cytology within a randomized controlled trial framework. *Diagn Cytopathol*. 2007;35(9):541-4.
- Sriamporn S, Kritpetcharat O, Nieminen P, et al. Kritpetcharat O. Consistency of cytology diagnosis for cervical cancer between two laboratories. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(2):208-12.
- Tjalma WAA. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:275-80.
- Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, et al. Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(6):373-81.
- Li Y, Fu Y, Cheng B, et al. A Comparative Study on the Accuracy and Efficacy Between Dalton and CINtec® PLUS p16/Ki-67 Dual Stain in Triaging HPV-Positive Women. *Front Oncol*. 2022;11:815213.
- Han Q, Guo H, Geng L, Wang Y. p16/Ki-67 dual-stained cytology used for triage in cervical cancer opportunistic screening. *Chin J Cancer*. 2020;32(2):208.
- McMenamin M, McKenna M, McDowell A, et al. Intra- and inter-observer reproducibility of CINtec® PLUS in ThinPrep® cytology preparations. *Cytopathology*. 2017;28(4):284-90.
- Wentzensen N, Fetterman B, Tokugawa D, et al. Interobserver reproducibility and accuracy of p16/Ki-67 dual-stain cytology in cervical cancer screening. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(12):914-20.
- Goh ST, TayKah T, Lim L. Inter-observer Variability of CINtec PLUS Dual Staining for p16/ki67. *J Am Soc Cytopathol*. 2017;6(5):S30.
- Hammer A, Gustafson LW, Christensen PN, et al. Implementation of p16/Ki67 dual stain cytology in a Danish routine screening laboratory:

- Importance of adequate training and experience. *Cancer Med.* 2020;9(21):8235-42.
34. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, Montaguti A. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a /Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol.* 2017;125(3):212-20.
35. Benevolo M, Mancuso P, Allia E, et al. Interlaboratory concordance of p16/Ki-67 dual-staining interpretation in HPV-positive women in a screening population. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(5):323-32.
36. Sornapudi S, Addanki R, Stanley RJ, et al. Automated Cervical Digitized Histology Whole-Slide Image Analysis Toolbox. *J Pathol Informatics.* 2021;12(1):26.
37. Kanavati F, Hirose N, Ishii T, et al. A Deep Learning Model for Cervical Cancer Screening on Liquid-Based Cytology Specimens in Whole Slide Images. *Cancers.* 2022;14(5):1159.
38. Özcan Z, Kimiloğlu E, Akyıldız İğdem A, Erdoğan N. Comparison of the Diagnostic Utility of Manual Screening and the ThinPrep Imaging System in Liquid-Based Cervical Cytology. *Turk Patoloji Dergisi.* 2020;36(2):135-41.
39. Nuttall DS, Hillier S, Clayton HR, et al. A retrospective validation of the FocalPoint GS slide profiler NFR technology by analysis of interval disease outcomes compared with manual cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(4):240-6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022

Первые итоги применения и потенциал развития стационарзамещающих технологий в гинекологии

Н.М. Подзолкова^{1,2}, В.В. Бедин^{1,2}, В.А. Варданян^{✉2}, Р.Э. Кузнецов^{1,2}, В.Ю. Венгеров¹,
В.Н. Якомаскин¹, О.Л. Глазкова^{1,2}, С.С. Исмаилова¹, А.Н. Калинская¹, Л.Г. Созаева²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В 2016 г. в Москве на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» открыт первый в Российской Федерации стационар кратковременного пребывания (СКП) на 30 коек по профилям «общая хирургия», «урология», «гинекология».

Цель. Проанализировать шестилетний опыт работы СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» по профилю «гинекология».

Материалы и методы. Проведен анализ работы СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» за 2016–2021 гг. по профилю «гинекология».

Результаты. Число пациенток, получивших помощь в СКП, прогрессивно увеличивалось с 2016 по 2019 г. По мере накопления опыта работы СКП расширился перечень нозологий, в отношении которых стало возможным оказание помощи в условиях СКП, увеличилось число госпитализированных пациенток с большей степенью анестезиологического риска, а также возросла доля пациенток старше 65 лет.

Заключение. Анализ работы СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» показал, что пилотный проект можно оценить как успешный в связи с хорошими клиническими и экономическими показателями. Такой формат работы заслуживает широкого внедрения, причем оптимальным является создание таких стационаров в структуре многопрофильных клиник.

Ключевые слова: стационар кратковременного пребывания, гинекология, экономическая эффективность

Для цитирования: Подзолкова Н.М., Бедин В.В., Варданян В.А., Кузнецов Р.Э., Венгеров В.Ю., Якомаскин В.Н., Глазкова О.Л., Исмаилова С.С., Калинская А.Н., Созаева Л.Г. Первые итоги применения и потенциал развития стационарзамещающих технологий в гинекологии. Гинекология. 2022;24(6):506–511. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201973

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Initial results of use and prospects of hospital-substituting technologies in gynecology

Natalia M. Podzolkova^{1,2}, Vladimir V. Bedin^{1,2}, Victoria A. Vardanyan^{✉2}, Roman E. Kuznetsov^{1,2}, Veniamin Iu. Vengerov¹,
Viktor N. Yakomaskin¹, Olga L. Glazkova^{1,2}, Saida S. Ismailova¹, Alla N. Kalinskaia¹, Larisa G. Sozaeva²

¹Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. The first day-care hospital (DCH) in the Russian Federation with 30 beds was established in the departments of general surgery, urology, and gynecology of the Botkin Hospital in 2016 in Moscow.

Aim. To analyze the six-year experience of the gynecological DCH based on the Botkin Hospital.

Materials and methods. The six-year experience (2016–2021) of the gynecological DCH based on the Botkin Hospital was analyzed.

Results. The number of patients treated in the DCH increased progressively from 2016 to 2019. Due to the gain in the experience of DCH, patients with a broader spectrum of diseases can receive care in DCH settings, the number of hospitalized patients with a higher anesthetic risk has increased, and the proportion of patients over 65 years of age has also increased.

Conclusion. Analysis of the activities of the DCH based on the Botkin Hospital showed that the pilot project can be considered successful due to good clinical and economic indicators. This activity format can be widely implemented, and it is optimal to establish such hospitals in multidisciplinary clinics.

Keywords: day-care hospital, gynecology, cost-effectiveness

For citation: Podzolkova NM, Bedin VV, Vardanyan VA, Kuznetsov RE, Vengerov VI, Yakomaskin VN, Glazkova OL, Ismailova SS, Kalinskaia AN, Sozaeva LG. Initial results of use and prospects of hospital-substituting technologies in gynecology. Gynecology. 2022;24(6):506–511. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201973

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Варданян Виктория Аршаковна** – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: vvictoria5@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9057-1736

Подзолкова Наталия Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-8991-1369

Бедин Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зам. глав. врача по хирургической помощи ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-8441-6561

Кузнецов Роман Эдуардович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. гинекологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-1061-4271

[✉]**Victoria A. Vardanyan** – Department Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: vvictoria5@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9057-1736

Natalia M. Podzolkova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8991-1369

Vladimir V. Bedin – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8441-6561

Roman E. Kuznetsov – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-1061-4271

Введение

Концепция однодневного хирургического лечения (ОХЛ) предполагает госпитализацию для операции и выписку в течение одних суток и имеет долгую историю. В 1909 г. хирург Дж. Николь сообщил о практике госпитализации на 1 день детей с неосложненными грыжами и заячьей губой [1]. В дальнейшем во все большем числе клиник по всему миру выполняли небольшие по объему операции, выписывая затем пациентов домой через несколько часов. По мере развития хирургии стало очевидно, что лишь минимально необходимое очень кратковременное пребывание пациента в клинике до операции способно в некоторой степени застраховать от контаминации больничной флорой и уменьшить частоту гнойно-септических осложнений, а длительный постельный режим связан с высокой частотой некоторых послеоперационных осложнений, особенно тромбоза глубоких вен и пневмонии, в связи с чем больных стали рано активизировать.

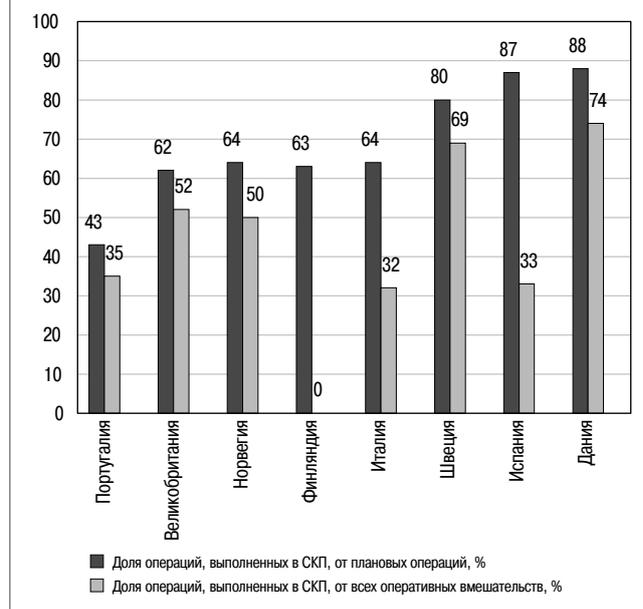
Основным в концепции ОХЛ является отбор пациентов и разработка перечня оперативных вмешательств, рекомендованных для внедрения в таких стационарах. Факторы, влияющие на отбор пациентов, включают возраст, социально-экономические условия, общее состояние, в том числе наличие дефицита массы тела, ожирения и хронических заболеваний [2–4]. Желательно, чтобы пациенты после выписки направлялись в место, расположенное в пределах 1 ч езды до отделения, но не на общественном транспорте. Обязательной является возможность телефонных переговоров с медицинским персоналом в течение ближайших суток.

Логичным следствием развития такой практики стало создание стационаров ОХЛ (стационаров кратковременного пребывания – СКП, major-outpatient surgery, day care surgery, short-stay surgery) [4], а также появление ассоциаций профессионалов, работающих в таких организациях. Страховые компании поддерживают развитие стационаров ОХЛ в связи с экономической эффективностью. В настоящее время доля операций в дневных стационарах от всех плановых операций в странах Западной Европы достигает до 60–80% (рис. 1).

Развитие ОХЛ и необходимость оптимизировать хирургическую помощь в стационарах всех типов привели к развитию концепции Fast Track Surgery (хирургия быстрого восстановления), или Enhanced Recovery After Surgery (ускоренного выздоровления после хирургии), в которой пересмотрены подходы к периоперационному ведению больных. основоположником новой концепции ведения пациентов в периоперационном периоде стал руководитель отдела хирургической патофизиологии Датского королевского госпиталя в Копен-

Рис. 1. Доля операций в условиях дневного стационара в странах Западной Европы.

Fig. 1. The proportion of day-care operations in Western Europe.



гагене профессор Н. Kehlet [5, 6]. Данный подход призван снизить стрессовую реакцию организма на хирургическую агрессию, ускорить процесс реабилитации. Среди компонентов программы Fast Track самыми значимыми являются детальное информирование пациента, изменение подхода к подготовке кишки и питанию (отказ от предоперационного голодания), ограничение применения в послеоперационном периоде опиоидных анальгетиков, индивидуализация инфузионно-трансфузионной терапии, предпочтение минимально инвазивным хирургическим доступам, предотвращение гипотермии во время и после операции, ранняя активизация пациента и пр. (всего 18 пунктов) [7–10]. По мнению большинства экспертов, благодаря разработке и активному внедрению этой концепции увеличилось число пациентов даже с обширными вмешательствами, пребывание которых в стационаре стало кратковременным, в некоторых случаях менее одних суток, т.е. они в принципе могут войти в контингент СКП [11–13].

В нашей стране по мере прогресса в хирургических специальностях также сокращалось время госпитализации пациентов, но отдельных стационаров однодневного

Венгеров Вениамин Юрьевич – канд. мед. наук, зав. стационаром кратковременного пребывания №1 по профилям «общая хирургия», «урология», «гинекология», «оториноларингология», «травматология» ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0003-1656-5113

Якомаскин Виктор Николаевич – зав. онкохирургическим отделением №72 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-9692-9900

Глазкова Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-9324-2866

Исмаилова Саида Сабировна – врач – акушер-гинеколог стационара кратковременного пребывания №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0002-2597-9505

Калинская Алла Николаевна – врач – акушер-гинеколог стационара кратковременного пребывания №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». ORCID: 0000-0001-8109-6152

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

Veniamin Iu. Vengerov – Cand. Sci. (Med.), Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-1656-5113

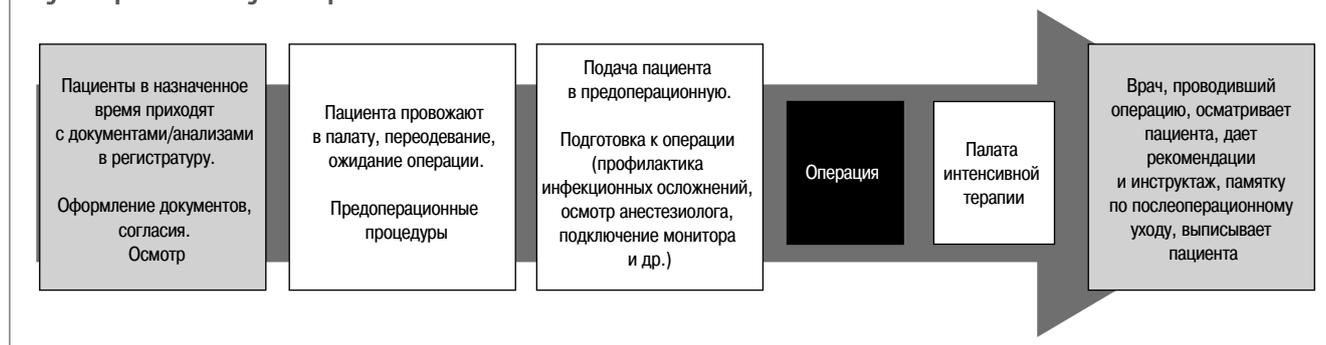
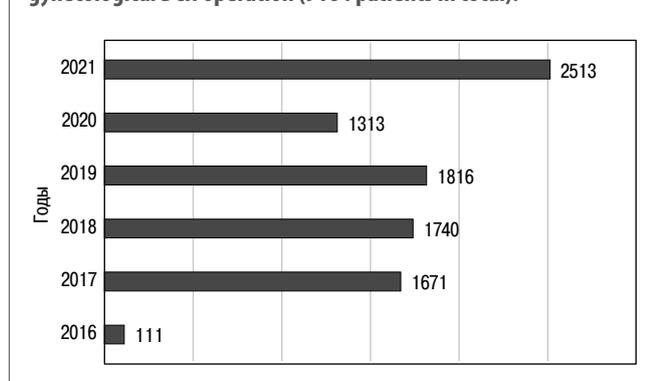
Viktor N. Yakomaskin – Department Head, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-9692-9900

Olga L. Glazkova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-9324-2866

Saida S. Ismailova – Obstetrician-Gynecologist, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-2597-9505

Alla N. Kalinskaia – Obstetrician-Gynecologist, Botkin City Clinical Hospital. ORCID: 0000-0001-8109-6152

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

Рис. 2. Маршрутизация пациенток СКП на стационарном этапе.**Fig. 2. In-patient routing of DCH patients.****Рис. 3. Число пролеченных больных за время работы СКП по профилю «гинекология» (всего 9164 человека).****Fig. 3. Number of patients treated during the period of gynecological DCH operation (9164 patients in total).**

пребывания не создавалось. Первый в РФ стационар кратковременного пребывания на 30 коек по профилям «общая хирургия», «урология», «гинекология» открыт в Москве на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» 16 мая 2016 г. Работа стационара регламентирована приказом Департамента здравоохранения г. Москвы № 373/134 от 28.04.2016 «О проведении пилотного проекта по организации стационаров кратковременного пребывания». С 2018 г. к перечисленным направлениям добавлены «оториноларингология» и «травматология и ортопедия».

Цель исследования – обобщить и проанализировать шестилетний опыт работы СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» по профилю «гинекология».

Материалы и методы

Проведен анализ работы СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» за 2016–2021 гг. по профилю «гинекология». Согласно приказу госпитализация больных в СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» возможна при соблюдении следующих условий:

1. Наличие полиса обязательного медицинского страхования, выданного в г. Москве, либо полиса добровольного медицинского страхования, либо на основании платных медицинских услуг.
2. Наличие в каждом конкретном клиническом случае нозологии, отвечающей требованиям перечня приказа от 24 октября 2016 г. №863 по профилю «акушерство и гинекология».
3. Отсутствие медицинских противопоказаний для лечения в условиях СКП.

Для оценки риска анестезиологического пособия мы применяли шкалу Американского общества анестезиологов (1991 г.). Для госпитализации в СКП допускались пациентки с 1–3-м классами риска [14].

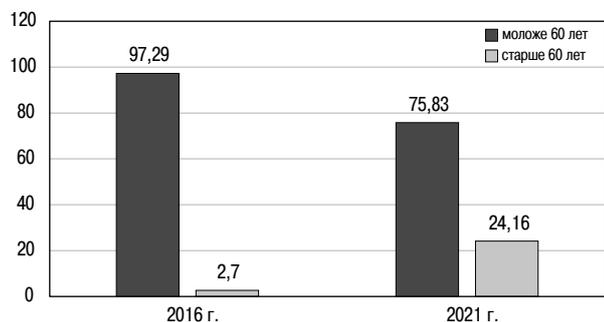
Госпитализацию в СКП осуществляли в плановом порядке, предоперационное обследование проводили амбулаторно по месту жительства или в консультативно-диагностическом отделении ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». Маршрутизация пациентки после госпитализации представлена на рис. 2.

Статистическая обработка собранных данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica версии 6.1.

Результаты

Число пациенток, получивших помощь в СКП, прогрессивно увеличивалось с 2016 по 2019 г. включительно. Некоторое уменьшение числа прооперированных женщин в 2020 г. связано с ограничениями периода пандемии коронавирусной инфекции. В 2021 г. после частичного снятия ограничений госпитализация в СКП вновь значительно увеличилась (рис. 3).

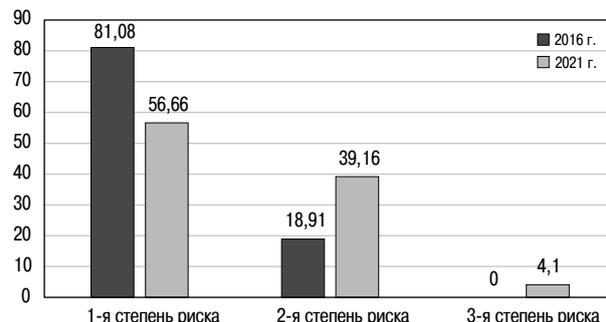
В мировой практике признается возможным и обоснованным введение в устав конкретного учреждения ОХЛ ограничения по возрасту, что регламентируется локальными нормативными актами [2, 3, 15]. Это ограничение вводится с учетом местных условий и является следствием того, что пожилые люди, даже здоровые, имеют ограниченные функциональные резервы практически всех систем органов, что проявляется в стрессовой ситуации, к которой, безусловно, относится и хирургическое вмешательство. Сразу необходимо отметить, что мы, не вводя формально ограничения по возрасту, все же на начальном этапе не госпитализировали в СКП пациенток старше 60 лет, но постепенно расширяли границы (рис. 4): доля пациенток старше 60 и даже 65 лет возросла. К настоящему времени мы не считаем преклонный возраст препятствием для госпитализации в СКП при удовлетворительном состоянии здоровья. Но этот контингент требует особого внимания. В обязательном порядке мы принимаем во внимание социальный аспект – считаем необходимым убедиться, что пожилая пациентка поедет домой в сопровождении взрослого, не на общественном транспорте, мы также советуем, чтобы в течение ближайших суток она не оставалась дома одна. Кроме того, оцениваем риск послеоперационной когнитивной дисфункции [16] и не предлагаем госпитализацию в СКП пациенткам с высоким риском ее развития, так как в случае планируемой ранней выписки ее развитие может оказаться нераспознанным и создать дополнительный риск для здоровья пациентки.

Рис. 4. Доля пациенток моложе и старше 60 лет (%) среди пациенток СКП.**Fig. 4. Proportion of patients younger and older than 60 years of age (%) among DCH patients.**

По мере накопления опыта работы СКП несколько расширился список и степень тяжести сопутствующих нозологий, с которыми мы сочли возможным оказание помощи в СКП, что нашло отражение в увеличении числа госпитализированных и получивших помощь пациенток с большей степенью анестезиологического риска (рис. 5). Если в самом начале мы во многих случаях при сопутствующей патологии перенаправляли пациенток в круглосуточный стационар, то постепенно мы сужали список противопоказаний. Например, на протяжении первых 2 лет с момента открытия СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» мы не принимали для однодневного лечения пациенток с сахарным диабетом 1-го типа, но со временем перестали считать это противопоказанием, если заболевание компенсировано и не привело к развитию осложнений. Аналогично по мере накопления опыта мы расширили спектр сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем и прочих, при которых работу с пациенткой по программе ОХЛ мы сочли возможной. Мы сохраняем ограничения для пациенток со значительным ожирением, не госпитализируя в СКП женщин с индексом массы тела более 35 кг/м². Это связано с техническими трудностями, возникающими во время операции у пациенток данной группы, а также более длительным выходом таких больных из наркоза (из-за поглощения летучих анестетиков жировой клетчаткой) и длительным сохранением риска посленаркозной депрессии дыхания, что требует более продолжительного послеоперационного наблюдения.

Все пациентки акушерско-гинекологического профиля, направленные для диагностики и лечения в СКП и включенные в исследование, вошли в одну из перечисленных групп в соответствии с приказом №863 от 24 октября 2016 г.:

1. Пациентки с аномальными маточными кровотечениями для уточнения этиологического фактора аномальных маточных кровотечений по классификации FIGO PALM-COEN. Пациентки с кровотечением в постменопаузе, направленные на гистероскопию, curettage стенок полости матки и цервикального канала с целью верификации диагноза.
2. Пациентки репродуктивного возраста, планирующие беременность и проходящие обследование в связи с бесплодием, направленные репродуктологом для проведения гистероскопии при неэффективных попытках экстракорпорального оплодотворения или при подозрении на патологию эндометрия, в том числе на синдром Ашермана (для разделения предполагаемых синехий) и пр.

Рис. 5. Доля пациенток с различной степенью анестезиологического риска среди пациенток СКП (%).**Fig. 5. Proportion of patients with different anesthetic risk among DCH patients (%).**

3. Пациентки с заболеваниями шейки матки, которым необходима гистологическая верификация диагноза, а также для конизации шейки матки при дисплазии (CIN II, CIN III).
4. Пациентки, направленные на гистероскопию при подозрении на патологию эндометрия, в том числе для последующего определения показаний к выполнению и объема планируемого планового оперативного вмешательства.
5. Пациентки для гистерорезектоскопии, удаления полипов полости матки, канала шейки матки, трансцервикального удаления узла миомы с подслизистым расположением.
6. Пациентки для биопсии ткани влагалища, вульвы.
7. Беременные до 12 нед, направленные для прерывания беременности по желанию или медицинским показаниям.

Абсолютное большинство пациенток, направленных в СКП, поступали для проведения лечебно-диагностических внутриматочных вмешательств: гистероскопии с последующим раздельным диагностическим выскабливанием (РДВ) стенок полости матки и канала шейки матки или прицельной биопсии эндометрия, удаления полипов эндометрия, разделения внутриматочных синехий, трансцервикальной резекции субмукозного миоматозного узла 0 и 1-го типов по FIGO. Существенно меньшее число госпитализаций в СКП связано с необходимостью диагностики и лечения заболеваний шейки матки, биопсии/удаления новообразований вульвы, влагалища, проведения медицинского аборта (рис. 6).

Летальность составила 0%. Пациентки выписывались в удовлетворительном состоянии в день госпитализации, число женщин, переведенных в круглосуточный стационар больницы из СКП в связи с развитием осложнения или при необходимости более длительного наблюдения после вмешательства, составило за все время работы СКП 5 (0,054%) человек. В 3 наблюдениях имела место перфорация матки при гистероскопии и раздельном выскабливании матки у пациенток постменопаузального возраста (они прооперированы в условиях круглосуточного стационара), в 1 наблюдении потребовался перевод в связи с маточным кровотечением для консервативной терапии и наблюдения, у 1 пациентки дренирована объемная пиометра, и она переведена для противовоспалительной и антибактериальной терапии. Здесь уместно подчеркнуть, что оптимально, когда СКП находится на территории и организационно входит в состав крупной больницы. При развитии осложнений консультативная помощь специалистами различного профиля,

Рис. 6. Объем оперативной помощи пациенткам СКП.
Fig. 6. The scope of surgical care for DCH patients.

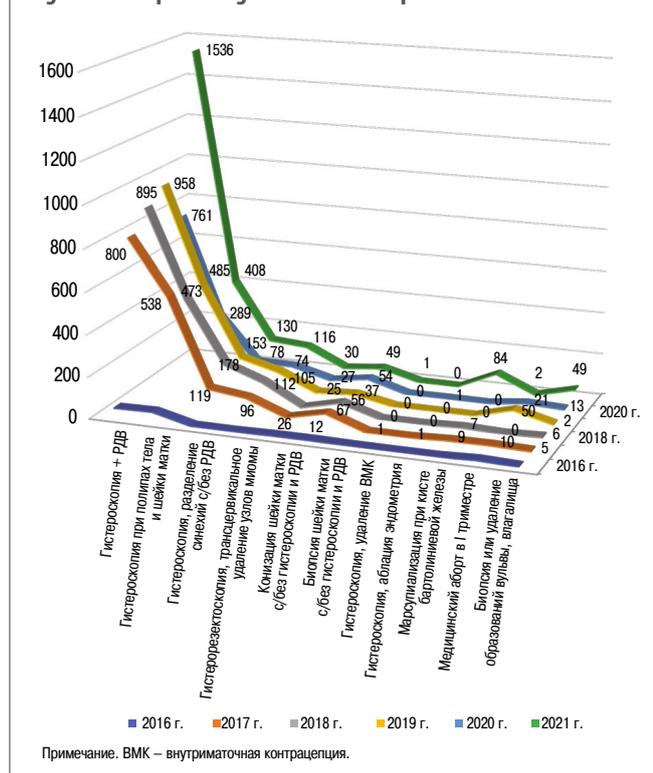
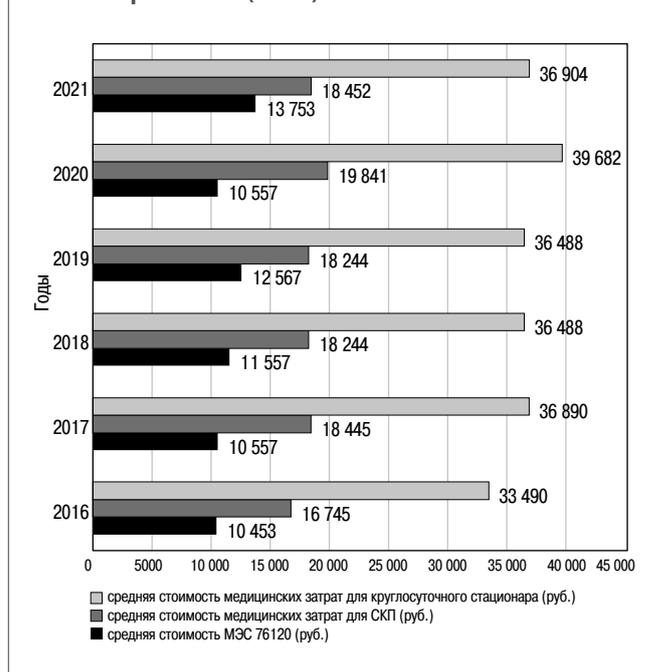


Рис. 7. Экономическая эффективность оказания помощи в СКП в сравнении со стационаром круглосуточного пребывания (руб.).
Fig. 7. Cost-effectiveness of care in the DCH setting compared to a 24-hour in-patient unit (rubles).



а при необходимости – операция для коррекции возникшего осложнения могут быть осуществлены незамедлительно.

В настоящее время уделяется особое внимание выявлению онкологической патологии. Различные формы злокачественных новообразований диагностированы у 523 (5,7%) пациенток, у 339 (3,9%) выявлены предраковые заболевания.

Эффективность работы СКП во многом зависит от первичного звена (поликлиник и женских консультаций), врачи которых проводят необходимое догоспитальное обследование. Тем не менее нельзя не отметить, что взаимодействие и преемственность в работе стационара с учреждениями первичного звена в настоящее время нуждаются в совершенствовании в аспекте ведения пациенток после выписки из СКП.

Оказание пациенткам необходимой помощи в условиях СКП снижает экономические затраты, связанные с пребыванием пациентки в круглосуточном стационаре, что позволяет рационально использовать ресурсы, освободить госпитальные койки для лечения более тяжелой категории больных. Экономия достигается за счет того, что в стационаре одного дня нет необходимости организовывать круглосуточные дежурства персонала, питание больных, фактически пациентки находятся в клинике менее 12 ч. В круглосуточном стационаре организация работы требует пребывания пациентки в клинике в течение 2 сут, что увеличивает затраты. На рис. 7 представлены показатели экономической эффективности работы СКП по одному из медико-экономических стандартов (МЭС) – 76 120 (полип эндометрия).

Кратковременное пребывание в больнице снижает риск внутрибольничной инфекции, способствует более быстрому восстановлению трудоспособности, снижает эмоциональный стресс [5, 6]. После выписки из СКП в случае недомогания согласно приказу Департамента здравоохранения г. Москвы №373/134 от 28.04.2016 пациентка вправе позвонить лечащему врачу и получить консультацию. По нашему

мнению, обеспечение пациентов мобильной связью с врачами СКП важно не только с точки зрения своевременной диагностики возможных осложнений, но и для устранения репутационных рисков клиники.

Анализ работы СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» показал, что стационарзамещающие технологии имеют большой потенциал развития, позволяющий в дальнейшем расширить возможности оказания диагностической и лечебной помощи по различным направлениям в гинекологии. Так, с 2016 до 2022 г. стало возможным сократить коечный фонд отделения гинекологии с 50 до 30 коек, но в то же время вернуть отделение онкогинекологии.

Департамент здравоохранения г. Москвы 27 мая 2022 г. издал приказ «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения г. Москвы» от 26 апреля 2022 г. В приказе расширен перечень вмешательств, которые планируется выполнять в СКП, в частности – лапароскопические операции на придатках матки при бесплодии. Также в СКП будут выполняться некоторые диагностические и лечебные вмешательства у онкогинекологических больных. Допускается возможность перехода к оказанию не только плановой, но и экстренной помощи некоторым строго регламентированным категориям пациенток.

Внедрение в клиническую практику современных малоинвазивных методов лечения способствует раннему восстановлению и сокращению сроков нетрудоспособности пациенток. Использование современного высокотехнологичного оборудования позволяет минимизировать число осложнений в послеоперационном периоде, снизить нагрузку на врачей круглосуточного стационара и высвободить койки для более тяжелой категории больных.

Прогресс не только собственно в технике операций, но и совершенствование периоперационного ведения, в том числе внедрение технологии Fast Track, позволили задуматься о расширении перечня нозологий и хирургических вмешательств для СКП. По нашему мнению, вполне можно будет

со временем рекомендовать для выполнения в условиях СКП следующие вмешательства:

1. Операции из области эстетической гинекологии.
2. Лапароскопические операции при доброкачественной патологии придатков матки, некоторые лапароскопические операции в связи с миомой матки.
3. Лечение внутриматочной патологии и доброкачественных заболеваний шейки матки с использованием инновационного оборудования (внутриутробный шейвер, лазерные и криогенные технологии), в том числе выполнение симультанных операций.

Заключение

Анализ работы СКП ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» показал, что пилотный проект можно оценить как успешный в связи с хорошими как клиническими, так и экономическими показателями. Такой формат работы заслуживает широкого внедрения, причем оптимальным является создание таких стационаров в структуре многопрофильных клиник. По нашему мнению, перечень оперативных вмешательств, которые следует выполнять в СКП, должен быть расширен.

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. Глазкова О.Л., Кузнецов Р.Э., Игнатченко О.Ю., Полева Т.Н. Предоперационная подготовка и послеоперационное ведение больных в гинекологической клинике. М.: ГЭОТАР медиа, 2020 [Glazkova OL, Kuznetsov RE, Ignatchenko OYu, Poletova TN. Predoperatsionnaia podgotovka i posleoperatsionnoe vedenie bol'nykh v ginekologicheskoi klinike. Moscow: GEOTAR media, 2020 (in Russian)].
2. Day surgery: development and practice (PDF). Eds P Lemos, P Jarrett, B Philip. London: International Association for Ambulatory Surgery, 2006. Retrieved 2018-06-11.
3. Quemby DJ, Stocker ME. Day surgery development and practice: key factors for a successful pathway. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2014;14(6):256-61.
4. Henderson J, Goldacre MJ, Griffith M, Simons HM. Day case surgery: geographical trends and readmission rate. *J Epidemiol Community Health*. 1989;43:301-5.
5. Kehlet H. Fast-track surgery – an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2011;396(5):585-90. DOI:10.1007/s00423-011-0790-y
6. Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery. *Br J Surg*. 2012;99(8):1025-6. DOI:10.1002/bjs.8832
7. Брюсов П.Г., Уразовский Н.Ю., Курицын А.Н., Таривердиев М.Л. Возможности применения программы ускоренного восстановления после операции (FTS) в военно-полевой хирургии. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2017;1:1248-9 [Briusov PG, Urazovskii NIu, Kuritsyn AN, Tariverdiev ML. Vozmozhnosti primeniia programmy uskorennoogo vosstanovleniia posle operatsii (FTS) v voenno-polevoi khirurgii. *Al'manakh Instituta khirurgii im. AV Vishnevskogo*. 2017;1:1248-9 (in Russian)].
8. Varadhan K, Neal K, Dejong CHC, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2010;29(4):434-40.
9. Carter J, Philp S, Arora A. Fast track gynaecologic surgery in the overweight and obese patient. *Int J Clin Med*. 2010;1(2):64-9.
10. Carter J, Philp S, Arora V. Poster presentation. Extended experience with an enhanced surgical recovery program. Proceedings of the 13th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Prague, 2010.
11. Carter J, Philp S, Arora V. Early discharge after major gynaecological surgery: advantages of fast track surgery. *Open J Obstet Gynaecol*. 2011;1(1):1-5.
12. White PF, Kehlet H, Neal JM, et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1380-96.
13. Compagna R, Aprea G, De Rosa D, et al. Fast track for elderly patients: Is it feasible for colorectal surgery? *Int J Surg*. 2014;12(Suppl. 2):S20-2.
14. Гурьянов В.А. Предоперационное обследование. Операционно-анестезиологический риск. Анестезиология: Национальное руководство. Под ред А.А. Бунятына, В.М. Мизикова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 446-8 [Gur'ianov VA. Predoperatsionnoe obsledovanie. Operatsionno-anesteziologicheskii risk. Anesteziologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Pod red AA Buniatiana, VM Mizikova. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; p. 446-8 (in Russian)].
15. Федоровский Н.М. Физиологические особенности стареющего организма в оценке специалиста по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. *Клиническая геронтология*. 2003;2:36-40 [Fedorovsky NM. Fiziologicheskie osobennosti stareiushchego organizma v otsenke spetsialista po anesteziologii, reanimatologii i intensivnoi terapii. *Klinicheskaiia gerontologiya*. 2003;2:36-40 (in Russian)].
16. Глазкова О.Л., Шмелева С.В., Москаленко Р.В., и др. Когнитивная дисфункция как фактор, ограничивающий применение программ ускоренной реабилитации пациенток пожилого и старческого возраста в оперативной гинекологии. *Психология. Психофизиология*. 2020;13(2):25-32 [Glazkova OL, Shmeleva SV, Moskalenko RV, et al. Cognitive dysfunction as a factor restricting the application of accelerated rehabilitation programs for elderly and senior patients in operative gynecology. *Psikhologiya. Psikhofiziologiya*. 2020;13(2):25-32 (in Russian)]. DOI:10.14529/jpps200203

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022

Терапия латентного железодефицитного состояния у беременных

И.И. Куценко, Е.И. Кравцова✉, Л.А. Холина, О.В. Томина

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Аннотация

Частота распространения латентного дефицита железа (ЛДЖ) затрагивает, по данным различных исследований, от 70% населения и более. При этом с помощью рутинных исследований ЛДЖ на этапе прегравидарного обследования и в I триместре беременности не выявляется, в связи с чем отсутствует его своевременная коррекция, с манифестацией железодефицита во II и III триместре беременности. В организме беременной ЛДЖ формирует гипоксию, которая приводит к формированию патологии беременности, родов и послеродового периода.

Цель. Оценить эффективность применения препаратов железа с фолиевой кислотой при ЛДЖ у беременных для улучшения материнских и перинатальных исходов сравнительно с витаминно-минеральными комплексами.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное неинтервенционное исследование (наблюдательная программа) в реальной клинической практике. Включена 461 беременная в возрасте от 19 до 35 лет с ЛДЖ. В ходе исследования женщины стратифицированы в 2 группы по признаку метода коррекции ЛДЖ: прием препарата, содержащего железа сульфат 247,25 мг, что соответствует содержанию железа 80 мг + фолиевая кислота 350 мкг (Гино-Тардиферон®), или витаминно-минеральных комплексов с содержанием железа 14–18 мг. В динамике определялся стандартный гематологический анализ, железо сыворотки крови, уровень сывороточного ферритина и трансферрина.

Результаты. Применение препарата Гино-Тардиферон® показало высокую лечебную и профилактическую эффективность, частота благоприятных исходов при применении составила 100%, при применении поливитаминных железосодержащих комплексов – 35%, учитывая, что сохранение ЛДЖ, не прогрессирующего до манифестного дефицита железа на фоне гестации, также можно считать благоприятным исходом.

Заключение. Полученные результаты показали, что своевременное лечение ЛДЖ железосодержащим препаратом (Гино-Тардиферон®) способствует профилактике возникновения манифестного железодефицита, гемической и циркуляторной гипоксии, что в итоге снижает частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Ключевые слова: латентный дефицит железа, манифестный дефицит железа, препараты железа, витаминно-минеральные комплексы, беременность

Для цитирования: Куценко И.И., Кравцова Е.И., Холина Л.А., Томина О.В. Терапия латентного железодефицитного состояния у беременных. Гинекология. 2022;24(6):512–517. DOI:10.26442/20795696.2022.6.202023

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Latent iron deficiency therapy in pregnant women

Irina I. Kutsenko, Elena I. Kravtsova✉, Lyudmila A. Kholina, Oksana V. Tomina

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

According to various studies, the overall population incidence of latent iron deficiency (LID) ranges from 70% and more. However, routine tests cannot detect LID during preconception examination and in the first trimester of pregnancy; therefore, women receive no proper treatment, and iron deficiency manifest in the second and third trimesters of pregnancy. LID causes hypoxia, leading to pregnancy, labor, and postpartum complications.

Aim. To evaluate the effectiveness of iron with folic acid supplements compared to vitamin-mineral complexes in pregnant women with LID to improve maternal and perinatal outcomes.

Materials and methods. A prospective cohort non-interventional study (observational program) in real clinical practice was conducted. In total 461 pregnant women aged 19 to 35 with LID were included in the study. During the study, women were divided into two groups according to the method of LID correction: administration of iron sulfate 247.25 mg, which corresponds to an iron content of 80 mg + folic acid 350 µg (Gyno-Tardyferon®), or vitamin-mineral complexes with an iron content of 14–18 mg. Routine complete blood count, serum iron, serum ferritin, and transferrin were monitored over time.

Results. Gyno-Tardyferon® showed high therapeutic and prophylactic efficacy; the rate of favorable outcomes was 100% and 35% for multivitamin iron-containing complexes. No LID progression to manifest iron deficiency during pregnancy can also be considered a favorable outcome.

Conclusion. The results showed that timely treatment of LID with an iron-containing medication (Gyno-Tardyferon®) prevents manifested iron deficiency and hemic and circulatory hypoxia, which ultimately reduces the rate of pregnancy, labor, and postpartum complications.

Keywords: latent iron deficiency, manifest iron deficiency, iron supplements, vitamin-mineral complexes, pregnancy

For citation: Kutsenko II, Kravtsova EI, Kholina LA, Tomina OV. Latent iron deficiency therapy in pregnant women. Gynecology. 2022;24(6):512–517.

DOI:10.26442/20795696.2022.6.202023

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кравцова Елена Иосифовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: luzum69@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8987-7375; SPIN-код: 5579-9910

Куценко Ирина Игоревна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: iikucenko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0938-8286; SPIN-код: 7912-9184

✉Elena I. Kravtsova – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: luzum69@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8987-7375; SPIN code: 5579-9910

Irina I. Kutsenko – D. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University. E-mail: iikucenko@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0938-8286; SPIN code: 7912-9184

Частота железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных, по данным Минздрава России, колеблется от 15 до 30% и занимает одно из ведущих мест в структуре экстрагенитальной патологии [1]. Частота распространения латентного дефицита железа (ЛДЖ) менее изучена, однако, по некоторым данным, в популяции с частотой распространения ЖДА около 40% он выявляется у 70% населения и более [2]. При этом с помощью рутинных исследований ЛДЖ на этапе прегравидарного обследования и в I триместре беременности не выявляется, в связи с чем отсутствует его своевременная коррекция, что приводит к манифестации железодефицита во II и III триместрах беременности у большинства (65%) женщин [3].

Развитие ЖДА на фоне существующего ЛДЖ связано с дисбалансом наличия, поступления и необходимого количества железа, активацией гемопоэза в организме беременной женщины, развитием и функционированием плаценты и потребностями растущего плода. Манифестация ЖДА у беременных первично приводит к развитию гемической гипоксии с развитием нарушения функции митохондрий и формированием вторичной тканевой гипоксии. На ее фоне в митохондриях понижается скорость окислительных процессов и окислительное фосфорилирование. В результате как механизм адаптации активируется анаэробный гликолиз, и накопившаяся молочная кислота вызывает внутриклеточный ацидоз. На этом фоне усиливаются процессы апоптоза. Гипоксия инактивирует PND(фермент пролилгидроксилазный домен), что ведет к активации гипоксия-индуцируемого фактора (hypoxia-inducible factor – HIF), который запускает экспрессию эритропоэтина и сосудистого эндотелиального фактора роста, активирует ядерные факторы транскрипции, что приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, а также через активацию экспрессии Nip3, проапоптотического фактора семейства Bcl-2 и p53-медиаторный апоптотический каскад HIF-1 α вызывает дисфункцию митохондрий, мембранную деполаризацию, открытие митохондриальных пор (mitochondrial permeability transition pore – MPTP) и инициирует клеточную гибель по типу апоптоза и некроза [4].

Наличие гемической и вторичной тканевой гипоксии в организме беременной приводит к формированию плацентарной недостаточности, задержке роста и гипоксическим состояниям плода и новорожденного, угрозе преждевременных родов и преэклампсии. В результате гипоксически-дистрофических поражений миометрия возникают аномалии родовой деятельности.

До настоящего времени нет единого подхода к селективной профилактике ЛДЖ, чаще всего профилактика проводится у всех беременных недифференцированно, с применением витаминно-минеральных комплексов со средней дозой железа 14–60 мг, что, вероятно, и способствует высокой частоте манифестной анемии у беременных, выявляемой во II и особенно III триместрах беременности. Представляется возможным предположить, что применение препаратов железа в качестве терапии ЛДЖ у беременных женщин окажется более эффективным.

Цель – оценить эффективность применения препаратов железа с фолиевой кислотой при ЛДЖ у беременных для

улучшения материнских и перинатальных исходов сравнительно с профилактикой железодефицитных состояний витаминно-минеральными комплексами.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное неинтервенционное исследование (наблюдательная программа) в реальной клинической практике. Обследована 461 беременная (выборка достаточна, чтобы выявить различия в частоте развития ЖДА на 5% уровне достоверности) в возрасте от 19 до 35 лет, наблюдавшаяся и родившая в объединении ГБУЗ «Родильный дом г. Краснодара» в 2022 г. Критерием включения в клинические группы явилось наличие ЛДЖ в сроке 13–14 нед. К критерию исключения относили наличие в анамнезе тяжелых хронических соматических заболеваний, острых и хронических воспалительных заболеваний на момент обследования, алиментарный фактор, заболевания желудочно-кишечного тракта, ЖДА на прегравидарном этапе, при постановке на учет в ранних сроках беременности и на I этапе обследования. Группы не имели статистических различий анамнеза и факторов риска при первом посещении.

Обследование производилось в сроке 13–14, 17–18, 30–32 нед и включало сбор анамнеза на первичном этапе, выявление признаков сидеропении (анкетирование и клинический осмотр) и взятие образцов венозной крови с определением лабораторных критериев ЛДЖ: гемоглобин (Hb) – 110–120 г/л; эритроциты (RBC) – $3,7\text{--}3,85 \times 10^{12}/\text{л}$; гематокрит (Ht) – 35–37%; сывороточный ферритин (СФ) – 20–30 мкг/л; железо сыворотки крови (СЖ) ≤ 13 мкмоль/л. Диагностическими критериями ЖДА явились снижение Hb ниже 110 г/л, СЖ – ниже 12,0 мкмоль/л, СФ – ниже 12,5 нг/мл, Ht – 30,5–35%; RBC – $3,3\text{--}3,7 \times 10^{12}/\text{л}$. Исследование также включало наблюдение за течением беременности и исходом родов.

В ходе исследования беременные были стратифицированы в 2 группы по признаку метода коррекции ЛДЖ.

Пациенты, которым терапия ЛДЖ проводилась препаратом, содержащим железо сульфат 247,25 мг, что соответствует содержанию железа 80 мг + фолиевая кислота 350 мкг (Гино-Тардиферон®), по 1 таблетке 1 раз в сутки за 30 мин до еды, включены в 1-ю группу (n=158).

Пациенты, которым терапия ЛДЖ проводилась витаминно-минеральными комплексами с содержанием железа 14–18 мг, включены во 2-ю группу (n=153). Лечение было продолжено до 30–32 нед для всех пациентов.

При выявлении в клинических группах на фоне гестационного процесса ЛДЖ назначалась терапия насыщения препаратом железа сульфат (II) 247,25 мг в пересчете на железо 80 мг по 1 таблетке 2 раза в день длительно под контролем гематологических показателей.

Группу контроля составили 150 беременных, выносивших беременность без железодефицитных состояний.

Гематологический анализ крови выполнялся кондуктометрическим и SLS (натрия лаурилсульфат) методами с использованием проточной цитофлуориметрии (XN-9000, Sysmex, Япония), железо сыворотки крови определялось колориметрическим фотометрическим методом (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария), уровень СФ и трансферрина –

Холина Людмила Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: holina1667@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6778-4087; SPIN-код: 5011-2962

Томина Оксана Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: tominaoksana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2986-0202

Lyudmila A. Kholina – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0002-6778-4087; SPIN code: 5011-2962

Oksana V. Tomina – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: tominaoksana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2986-0202

Таблица 1. Исходные параметры гематологических показателей (II триместр 13–14 нед беременности)**Table 1. Baseline complete blood count (CBC) parameters (second trimester, 13–14 weeks of pregnancy)**

	1-я группа (n=158)	2-я группа (n=153)	3-я группа – контроль (n=150)	p-уровень значимости, критерий Манна–Уитни		
				1–2	1–3	2–3
Hb, г/л	115,3±4,2 114,9 [113; 119]	116,3±3,1 116 [116; 119]	128,2±3,7 127 [126; 129]	>0,05	<0,001	<0,001
RBC, ·10 ¹² /л	3,72±0,24 3,7 [3,5; 3,7]	3,71±0,34 3,7 [3,7; 3,7]	3,92±0,46 3,9 [3,9; 4,1]	>0,05	<0,001	<0,001
Ht, %	35,2±1,9 35 [35; 36]	35,2±1,2 35 [35; 36]	39,8±1,6 39,6 [38,8; 40,1]	>0,05	<0,001	<0,001
СЖ, мкмоль/л	16±1,9 16 [16; 17]	16±2,3 16 [16; 17]	25,4±2,3 25,4 [22,4; 26,3]	>0,05	<0,001	<0,001
Ферритин, мкг/л	25,7±1,3 25,3 [22,5; 26,7]	25,3±3,3 25,2 [22,3; 26,3]	59,5±5,4 59,4 [52,2; 59,2]	>0,05	<0,001	<0,001

Таблица 2. Параметры гематологических показателей (II триместр – 17–18 нед беременности)**Table 2. CBC parameters (second trimester, 17–18 weeks of pregnancy)**

	1-я группа (n=158)	2-я группа (n=153)	3-я группа – контроль (n=150)	p-уровень значимости, критерий Манна–Уитни		
				1–2	1–3	2–3
Hb, г/л	121,4±3,2 121 [118; 121]	110,8±5,5 110 [109; 113,5]	121,2±5,4 121 [121; 125]	>0,05	>0,05	<0,001
RBC, ·10 ¹² /л	3,78±0,54 3,7 [3,7; 3,7]	3,51±0,56 3,5 [3,5; 3,6]	3,76±0,46 3,7 [3,7; 4,3]	>0,05	>0,05	<0,001
Ht, %	38,2±2,1 36 [35; 37]	33,2±1,9 35 [35; 36]	37,8±1,4 37,6 [37,7; 39,4]	>0,05	>0,05	<0,001
СЖ, мкмоль/л	21,5±3,4 16 [16; 17]	16±5,2 16 [15; 17]	23,2±3,2 23,4 [22,4; 23,3]	<0,05	>0,05	<0,001
Ферритин, мкг/л	42,5±2,3 42,2 [42,3; 44,4]	21,4±1,3 21,2 [20,2; 23,2]	48,3±3,2 48,2 [47,4; 53,2]	<0,05	>0,05	<0,001

методом иммунотурбидиметрии (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Описание качественных признаков представлено в виде абсолютных (количество) и относительных (удельный вес, %) данных, количественных признаков в зависимости от варианта распределения признака: по одновыборочному критерию Колмогорова–Смирнова представлено в виде средних значений ± стандартное отклонение (нормальное распределение) или в виде медианы с границами 25 и 75%-го перцентилей (ненормальное распределение). Внутригрупповое сравнение количественных данных в зависимости от вида распределения проводили с помощью параметрических или непараметрических методов: t-теста Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни. Во всех случаях критический уровень значимости принимался за $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток по группам статистически значимо не различался и составил 25,6±2,8 года у пациенток 1-й группы, 26,1±2,5 года у пациенток 2-й группы и 25,9±2,5 года у пациенток группы контроля. Возраст менархе составил в среднем 12,5±1,2 года. При анализе характера менструального цикла в группах пациенток с ЛДЖ выявлены более обильные и длительные менструации, сочетающиеся с короткими менструальными циклами, при этом у 168 (57,9%) их можно было трактовать как обильные менструальные кровотечения и у 112 (36,%) из них по данным прегравидарного обследования выявлен аденомиоз 1–2-й степени. Паритет родов составил 1,6±0,75 в 1-й группе, 1,6±0,68 – во 2-й группе и 1,5±0,85 в группе контроля при наличии перерыва между родами 3,5±2,3 года у женщин контрольной группы, 1,6±2,3 года у женщин 1 и 2-й клинических групп; $p = 0,69$. У повторнородящих период предшествующего грудного вскармливания был статистически значимо длиннее в группе пациенток с наличием ЛДЖ (15,6±7,2 мес) против 8,4±5,3 мес в группе контроля ($p < 0,001$).

Анализ исходных клинических данных и результатов анкетирования не выявил наличия сидеропенического

синдрома у беременных клинических групп и группы контроля. При анализе гематологических показателей у пациенток 1 и 2-й групп уровень Hb находился в пределах допустимых норм, однако был статистически значимо ниже, чем у пациенток 3-й группы (в среднем 115,9±2,8 г/л против 128,2±3,7 г/л; $p < 0,001$). Также по сравнению в показателями контрольной группы был статистически уменьшен уровень Ht ($p < 0,001$). Наиболее важные статистически значимые различия касались показателей транспортных и депонированных форм железа (СЖ и ферритин). Так, уровень СЖ у беременных 1 и 2-й групп составил 16±2,3 мкмоль/л против 25,4±2,3 мкмоль/л у беременных контрольной группы. Уровень ферритина (растворимый в воде комплекс гидроксифосфата железа с белком апоферритином – депо форма) составил 25,5±2,3 мкг/л у пациенток 1 и 2-й групп и 59,5±5,4 мкг/л в контроле; $p < 0,001$ (табл. 1).

В связи с подтвержденным дефицитом депонированного и транспортного железа в организме пациенток 1 и 2-й групп с целью профилактики дефицита железа (ДЖ) и фолиевой кислоты пациенткам 1-й группы назначен препарат железа (Гино-Тардиферон®). Помимо двухвалентного железа данный препарат содержит фолаты в виде фолиевой кислоты. Выбор препарата обусловлен тем, что для осуществления адекватного эритропоэза и реализации биологических функций железа необходимо наличие синергидных железу кофакторов, кобаламина и фолиевой кислоты. К тому же ДЖ ведет к возникновению вторичного дефицита фолатов, и, напротив, при дефиците фолатов возможны ложно высокие уровни железа в крови вследствие блокады эритропоэза и нарушения метаболизма железа. Участие фолиевой кислоты в пуриновом обмене определяет значение ее для нормального роста, развития и пролиферации тканей и клеток организма, в частности для процессов кроветворения [5].

Влияние добавок железа и фолатов на анемию у беременных женщин изучалось в ряде исследований с доказанным результатом существенного терапевтического отклика на комбинированное лечение [6].

Повторный контроль клинической симптоматики и гематологических показателей проводился в сроке 17–18 нед, через 1 мес после начала профилактической терапии.

По нашим данным, более чем у 1/2 (64,7%) из 99 пациенток 2-й группы через 1 мес, несмотря на поливитаминовые добавки, развилась ЖДА 1-й степени с соответствующей клинической и лабораторной симптоматикой. Этим 99 пациенткам назначена терапия насыщения препаратом железа сульфат (II) 247,25 мг в пересчете на железо 80 мг по 1 таблетке 2 раза в день длительно под контролем гематологических показателей. Из дальнейшего исследования указанные пациентки исключены.

Средние параметры гематологических показателей у пациенток 2-й группы составили: Hb – 110,8±5,5 г/л, RBC – 3,51±0,56, Ht – 33,2±1,9%, СЖ – 16±5,2 мкмоль/л, ферритин – 21,4±1,3 мкг/л, что составило статистически значимую разницу с результатами как 3-й, так и 1-й группы; $p < 0,001$ для всех показателей (табл. 2).

В 1-й группе в сроке 17–18 нед явлений манифестного железодефицита (МДЖ) не выявлено, результаты гематологических показателей приблизились к группе контроля. Уровень ферритина в среднем поднялся до 42,5±2,3 мкг/л, уровень СЖ – до 21,5±3,4 мкг/л, уровень Hb в среднем составил 121,4±3,2 г/л, RBC – 3,78±0,54/10¹², что означало существенный статистический прирост; $p < 0,001$.

У 33 (20,8%) беременных параметры развернутого общего анализа крови, уровня ферритина и СЖ достигли нормальных значений для беременных данных сроков, статистически значимо не отличающихся от результатов группы контроля; $p = 0,65$ (табл. 3).

В динамике наблюдения у пациенток 2-й группы в начале III триместра беременности наблюдалось дальнейшее статистически значимое снижение ($p < 0,001$) гематологических и феррокинетических показателей. Уровень Hb в среднем составил 110,3±4,2 г/л, RBC – 3,78±0,54/10¹², Ht – 32,2±1,9%, отмечено статистически значимое снижение уровня СЖ – 14,5±5,2 мкмоль/л и ферритина до 17,6±1,3 мкг/л. В итоге к III триместру на фоне приема поливитаминов с микроэлементами МДЖ развился у 115 (75,2%) беременных 2-й группы.

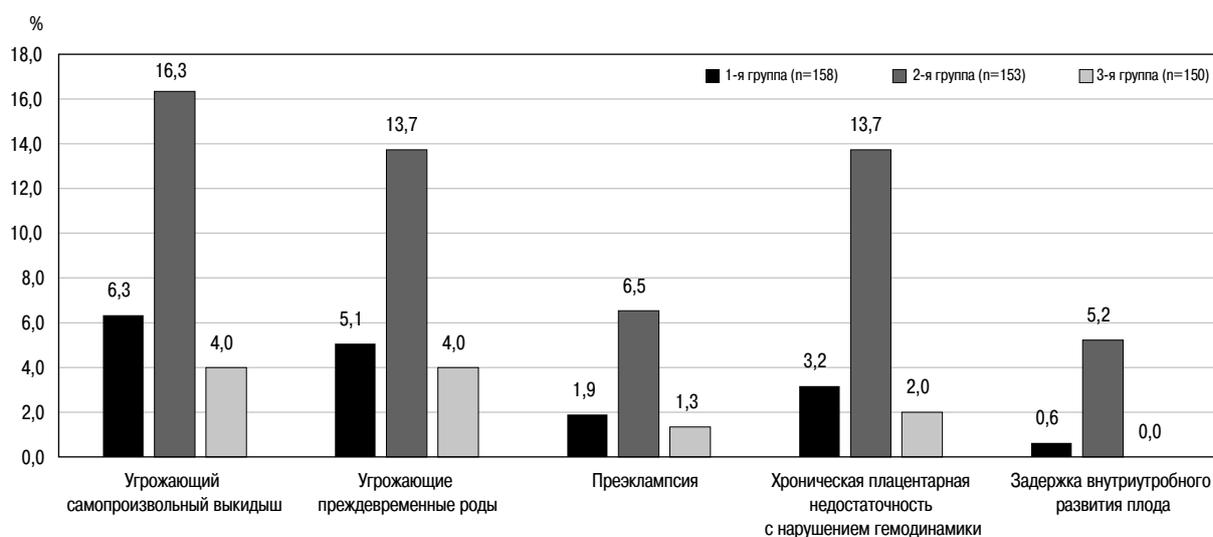
В 1-й группе при исследовании в III триместре уровень Hb в среднем составил 120,5±3,2 г/л, RBC – 3,68±0,54/10¹², Ht – 38,5±2,8%, СЖ – 21,8±4,1 мкмоль/л и ферритина – до 38,4±2,3 мкг/л, что статистически значимо различалось ($p < 0,001$) с результатами контрольной группы, но было максимально приближено к ее результатам. МДЖ развился только у 2 (1,3%) пациенток (анемия 1-й степени).

В итоге по завершении наблюдения показатели 2-й группы статистически значимо отличались от соответствующих у пациенток 1-й группы и группы контроля ($p < 0,001$) для всех гематологических и феррокинетических показателей.

Анализ течения беременности показал, что максимальная частота осложнений беременности наблюдалась у пациенток 2-й клинической группы, с несвоевременно скорректированным ДЖ. Риск угрожающего самопроизвольного выкидыша, рассчитанный по отношению шансов (ОШ), составил 2,8 (95% доверительный интервал – ДИ 1,3–6,2) относительно 1-й группы и 4,1 (95% ДИ 1,8–11,2) относительно группы контроля. Риск угрожающих преждевременных родов составил по ОШ 3,5 (95% ДИ 1,4–7,2) относительно контрольной группы и 2,6 (95% ДИ 1,40–7,7) относительно 1-й группы. Значительно увеличена частота гипертензионных осложнений беременности, в том числе и преэклампсии – 5,1 (95% ДИ 1,1–24,7). Плацентарная недостаточность у пациенток 2-й группы отмечена в 29,9% случаев, у 13,7% беременных отмечены нарушения гемодинамики преимущественно IБ степени. Риск задержки внутриутробного развития и низкой массы тела при рождении

Таблица 3. Параметры гематологических показателей (III триместр – 30–32 нед беременности)**Table 3. CBC parameters (third trimester, 30–32 weeks of pregnancy)**

	1-я группа (n=158)	2-я группа (n=153/54)	3-я группа – контроль (n=150)	p-уровень значимости, критерий Манна-Уитни		
				1–2	1–3	2–3
Hb, г/л	120,5±3,2 120 [115; 121]	110,3±4,2 111 [114; 118]	122,2±8,4 122 [121; 124]	<0,001	>0,05	<0,001
RBC, ·10 ¹² /л	3,68±0,54 3,7 [3,7; 3,8]	3,36±0,56 3,5 [3,5; 3,6]	3,76±0,46 3,7 [3,7; 4,3]	>0,05	>0,05	>0,05
Ht, %	38,5±2,8 37 [36; 38]	32,2±1,9 32 [32; 36]	39,8±5,4 39,6 [37,7; 39,4]	<0,001	<0,05	<0,001
СЖ, мкмоль/л	21,8±4,1 16 [16; 17]	14,5±5,2 13,9 [15; 17]	32,2±3,2 32,4 [32,4; 34,3]	<0,001	<0,001	<0,001
Ферритин, мкг/л	38,4±2,3 38,2 [42,3; 44,4]	17,6±1,3 17,2 [20,2; 23,2]	56,3±4,2 56,2 [57,4; 59,2]	<0,001	<0,001	<0,001

Рис 1. Распространенность осложнений беременности у пациентов обследуемых групп.**Fig. 1. Rate of pregnancy complications in patients of the studied groups.**

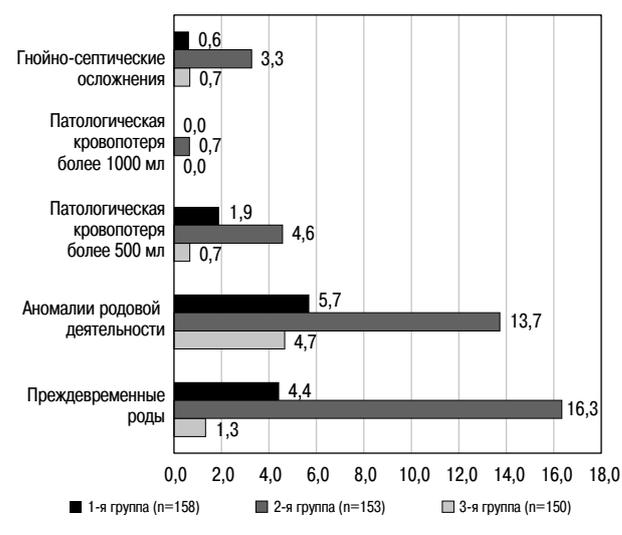
составил у пациенток 2-й группы 8,1 (95% ДИ 1,1–69,3) относительно 1-й группы и 8,1 (95% ДИ 1,1–57,3) относительно группы контроля (рис. 1).

Длительно существующий ЛДЖ и манифестация ЖДА, несмотря на проводимую профилактику поливитаминными комплексами в III триместре беременности у пациенток 2-й группы, коррелировали с высокой частотой преждевременных родов, в том числе и ранних (16,3%, ОШ 4,1 [95% ДИ 1,1–10,3] по отношению к пациенткам 1-й группы [коррекция ЛДЖ препаратом Гино-Тардиферон®] и к группе контроля: ОШ 6,3 [95% ДИ 1,1–12,3]).

Частота аномалий родовой деятельности в 2,3 раза превышала данный показатель у пациенток 1-й и контрольной групп, отмечено статистически значимое увеличение частоты послеродовых кровотечений, гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде ($p < 0,001$); рис. 2.

Заключение

Принимая во внимание значительную распространенность ДЖ у женщин репродуктивного возраста, желательна проводить диагностику и коррекцию данного состояния на этапе планирования беременности. Рациональная терапия ЛДЖ на прегравидарном этапе и наступление беременности на фоне нормализации гематологических и феррокинетиических показателей, безусловно, могут обеспечить достоверное уменьшение частоты развития осложнений беременности и родов. Однако в случае отсутствия прегравидарного консультирования и подготовки, по данным нашего исследования, коррекция ЛДЖ приемом препаратов железа более эффективна сравнительно с приемом поли-

Рис 2. Распространенность осложнений в родах и послеродовом периоде беременности.**Fig. 2. Rate of labor and post-partum complications.**

витамино-минеральных комплексов. Это подтверждается минимальным развитием МДЖ у пациенток, принимающих в качестве коррекции ЛДЖ препарат, содержащий железа сульфат 247,25 мг, что соответствует содержанию железа 80 мг + фолиевая кислота 350 мкг (Гино-Тардиферон®),

и четырехкратным уменьшением частоты выявления ЛДЖ в данной когорте беременных к III триместру беременности. Двухвалентное железо в препарате Гино-Тардиферон® в связи с его высокой биодоступностью и сочетанием с синергично воздействующей на кроветворение фолиевой кислотой обеспечивает высокие темпы прироста ферритина, что подтверждается нормализацией уровня СФ у 20,8% беременных с ЛДЖ в течение 4 нед лечения и через 12–13 нед приема у 96,8% беременных с исходным ЛДЖ.

В исследовании также отмечена высокая комплаентность терапии препаратом Гино-Тардиферон®. Частота побочных эффектов в среднем составила 6,9%, и при этом не потребовалась отмена препарата.

Применение препарата Гино-Тардиферон® показало высокую лечебную и профилактическую эффективность, частота благоприятных исходов при применении составила 100%, при использовании поливитаминных железосодержащих комплексов – 35%, учитывая, что сохранение ЛДЖ, не прогрессирующего до МДЖ на фоне гестации, также можно считать благоприятным исходом.

Полученные результаты показали, что своевременное лечение ЛДЖ железосодержащим препаратом (Гино-Тардиферон®) способствует профилактике возникновения МДЖ, гемической и циркуляторной гипоксии, что в итоге снижает частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода.

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. И.И. Куценко – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Е.И. Кравцова – разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Л.А. Холина – разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; О.В. Томина – разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.I. Kutsenko – research design development, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article; E.I. Kravtsova – research design development, data acquisition and analysis, writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article; L.A. Kholina – development of research design; editing of the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

O.V. Tomina – research design development, manuscript text editing, review of publications on the topic of the article.

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. Заседание этического комитета не проводилось. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. There were no meetings of the ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности. *Лечебное дело*. 2016;3:4-13 [Dobrokhotova YuE, Bakhareva IV. Iron deficiency anemia: prevention and treatment during pregnancy. *Medical Business*. 2016;3:4-13 (in Russian)].
2. Дикке Г.Б., Стулков Н.И. Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия у беременных. Алгоритмы диагностики и лечения. *Фарматека*. 2021;28(6):19-24 [Dikke GB, Stuklov NI. Latent iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women. Algorithms of diagnosis and treatment. *Pharmateca*. 2021;28(6):19-24 (in Russian)].
3. Зефирова Т.П., Юпатов Е.Ю., Мухаметова Р.Р. Железодефицитная анемия в акушерской практике. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(1):53-8 [Zefirova TP, Yupatov EYu, Mukhametova RR. Iron deficiency anemia in obstetric practice. *RMJ. Mother and child*. 2021;4(1):53-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-1-53-58
4. Большакова М.В., Беженарь В.Ф., Павлова Н.Г., и др. Современные представления о патогенезе гипоксии плода и роли в нем гипоксия-индуцируемого фактора (HIF). *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2019;1:19-24 [Bolshakova MV, Refugee VE, Pavlova NG, et al. Modern ideas about the pathogenesis of fetal hypoxia and the role of hypoxia-induced factor (HIF) in it. *Obstetrics and Gynecology of St. Petersburg*. 2019;1:19-24 (in Russian)].
5. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(2):52-9.
6. Handiso YH, Belachew T, Abuye C, et al. A community-based randomized controlled trial providing weekly iron-folic acid supplementation increased serum-ferritin, -folate and hemoglobin concentration of adolescent girls in southern Ethiopia. *Sci Rep*. 2021;11(1):9646. DOI:10.1038/s41598-021-89115-5

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Ожирение и беременность: возможные пути преодоления осложнений и улучшения репродуктивных исходов

И.А. Лапина^{✉1,2}, Ю.Э. Доброхотова¹, В.В. Таранов^{1,2}, Ю.А. Сорокин², Т.Г. Чирвон¹, А.А. Малахова^{1,2}

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

²АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Ожирение за счет широкой распространенности и актуальности можно считать эпидемией современного общества. Сопутствующие ожирению поражение сосудов микроциркуляторного русла и хроническая воспалительная реакция с развитием эндотелиальной дисфункции ассоциированы с отрицательным воздействием на репродуктивный потенциал. Препарат сулодексид за счет полипотентного действия способствует снижению риска гемостатических осложнений у пациенток, планирующих беременность, что особенно важно при наличии метаболических нарушений и коморбидной патологии. В связи с этим перспективной является оценка эффективности комплексного ведения пациенток с ожирением в рамках планирования беременности.

Цель. Модифицировать комплексное лечение ожирения у пациенток, планирующих беременность, с целью снижения риска репродуктивных потерь и гестационных осложнений.

Материалы и методы. Проведенный проспективный анализ включил 92 пациентки с признаками ожирения 1-й степени. В соответствии с клиническими протоколами и рекомендациями Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины 46 пациенткам контрольной группы (группа 1) назначено лечение, направленное на снижение индекса массы тела, включающее коррекцию образа жизни, применение препаратов фолиевой кислоты и витамина D. Пациенткам группы сравнения (группа 2, n=46) также назначен прием эндотелиотропного препарата сулодексид. Анализ эффективности лечения производился на основании частоты наступления беременности, динамики лабораторных показателей маркеров дисфункции эндотелия, частоты развития гестационных осложнений и репродуктивных потерь.

Результаты. В результате проведенного исследования обнаружено, что среди пациенток группы сравнения частота наступления беременности (58,7% случаев в 1-й группе, 71,7% – во 2-й), благоприятного течения I триместра (в 1-й группе – 39,1%, во 2-й группе – 63,0% случаев) и родов в срок (30,4% случаев в 1-й группе, 56,5% – во 2-й) выше по сравнению с группой контроля. Также отмечена более выраженная динамика снижения индекса массы тела и факторов эндотелиальной дисфункции (уровень гомоцистеина в 1-й группе до лечения составил $17 \pm 2,4$ мкмоль/л, после лечения – $14 \pm 1,8$ мкмоль/л; во 2-й группе – $19 \pm 1,7$ мкмоль/л до лечения, $9 \pm 1,4$ мкмоль/л после лечения) среди пациенток, получавших комплексное лечение с добавлением сулодексид. Анализ течения беременности показал меньший риск развития гестационного сахарного диабета (33,3% в 1-й группе и 13,8% во 2-й).

Заключение. Лечение ожирения у пациенток, планирующих беременность, требует комплексного воздействия, направленного не только на коррекцию образа жизни и снижение массы тела, но и на восстановление эндотелиального слоя, снижение выраженности хронического воспалительного ответа, что способствует улучшению репродуктивных исходов и минимизации риска гестационных осложнений.

Ключевые слова: ожирение, беременность, эндотелиальная дисфункция, хронический воспалительный ответ

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., Сорокин Ю.А., Чирвон Т.Г., Малахова А.А. Ожирение и беременность: возможные пути преодоления осложнений и улучшения репродуктивных исходов. Гинекология. 2022;24(6):518–524. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202024

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Ежегодно более 1 млн детей рождаются от матерей, страдающих ожирением [1, 2]. Ожирение связано с неблагоприятными эффектами в репродуктивной сфере, включая

поражение овуляторной и менструальной функций, воздействие на фертильные свойства, снижение эффективности лечения бесплодия, а также увеличение риска гестационных осложнений [3]. Во время беременности повышенный

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лапина Ирина Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; врач – акушер-гинеколог центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9680-4887

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7830-2290

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; врач – акушер-гинеколог центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке. ORCID: 0000-0003-2338-2884

Сорокин Юрий Александрович – врач – акушер-гинеколог, рук. центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8302-7510

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; врач – акушер-гинеколог центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке. ORCID: 0000-0002-2140-8000

[✉]Irina A. Lapina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9680-4887

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7830-2290

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0003-2338-2884

Yury A. Sorokin – Obstetrician-Gynecologist, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8302-7510

Anastasiya A. Malakhova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0002-2140-8000

Obesity and pregnancy: possible ways to overcome complications and improve reproductive outcomes

Irina A. Lapina^{✉1,2}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Vladislav V. Taranov^{1,2}, Yury A. Sorokin², Tatiana G. Chirvon¹, Anastasiya A. Malakhova^{1,2}

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

²Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka; Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Obesity, due to its high prevalence and relevance, can be considered an epidemic of modern society. Obesity-related microcirculatory vascular disease and chronic inflammation with endothelial dysfunction are associated with adverse effects on reproductive potential. Sulodexide reduces the risk of hemostatic complications in patients planning pregnancy due to its polypotent effect, which is especially important in metabolic disorders and comorbidities. Therefore, it is promising to assess the effectiveness of integrated management of obese patients as part of pregnancy planning.

Aim. To modify the complex treatment of obesity in patients planning pregnancy to reduce the risk of reproductive losses and gestational complications.

Materials and methods. The prospective analysis included 92 patients with grade 1 obesity. According to the clinical protocols and guidelines of the Reproductive Health Professional Medical Association, 46 patients in the control group (group 1) were prescribed treatment to reduce the body mass index, including lifestyle correction, folic acid, and vitamin D. Patients in the comparison group (Group 2, n=46) also received endotheliotropic agent sulodexide. The treatment efficacy was analyzed based on the frequency of pregnancy, the change of laboratory markers of endothelial dysfunction, the incidence of gestational complications, and reproductive losses.

Results. The study showed that in comparison group patients, the frequency of pregnancy (58.7% of cases in Group 1, 71.7% in Group 2), favorable course of the first trimester (39.1% in Group 1, 63.0% in Group 2), and delivery at term (30.4% in Group 1, 56.5% in Group 2) were higher compared to the control group. There was also a more significant decrease in the body mass index and endothelial dysfunction factors (homocysteine level in group 1 before treatment was $17 \pm 2.4 \mu\text{mol/L}$, and $14 \pm 1.8 \mu\text{mol/L}$ after treatment; $19 \pm 1.7 \mu\text{mol/L}$ before treatment and $9 \pm 1.4 \mu\text{mol/L}$ after treatment in Group 2, respectively) in patients receiving complex treatment with sulodexide. Analysis of the pregnancy course showed a lower risk of gestational diabetes (33.3% in Group 1 and 13.8% in Group 2).

Conclusion. Treatment of obesity in patients planning pregnancy requires a complex effect aimed at correcting lifestyle, reducing body weight, restoring the endothelial layer, and reducing the severity of chronic inflammation, thus improving reproductive outcomes and minimizing the risk of gestational complications.

Keywords: obesity, pregnancy, endothelial dysfunction, chronic inflammation

For citation: Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Taranov VV, Sorokin YuA, Chirvon TG, Malakhova AA. Obesity and pregnancy: possible ways to overcome complications and improve reproductive outcomes. *Gynecology*. 2022;24(6):518–524. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202024

индекс массы тела (ИМТ) ассоциирован с такими патологиями, как гестационный сахарный диабет (СД), гипертензивные расстройства, преэклампсия и эклампсия [4]. Также беременные с признаками ожирения или избыточной массы тела имеют более высокий коэффициент морбидности и смертности, а также риск развития макросомии плода по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [5, 6].

Новорожденные от матерей с нарушением жирового обмена имеют высокую вероятность формирования ожирения, инсулинорезистентности и СД во взрослом возрасте [7, 8]. Различные крупные клинические исследования продемонстрировали высокую степень важности фактора внутриутробного и раннего постнатального окружения в модулировании процессов функционирования поджелудочной железы у новорожденных [9, 10]. Такая концепция происхождения патологических процессов впервые описана D. Barker и соавт., которые обнаружили повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, имевших в анамнезе синдром задержки роста плода [11]. Такие пациенты также склонны к развитию нарушений жирового обмена и толерантности к глюкозе, что обусловлено повышенной восприимчивостью раннего пренатального и постнатального периодов к поврежденному нутриентному составу материнского организма [12].

В исследованиях Н. Ahmed и соавт. (2019 г.) приводятся данные о повышенном риске развития в послеродовом периоде эндотелиальной дисфункции, гипертензии, сниженной чувствительности к инсулину в условиях прегестационного ожирения [13]. I. Brighenti (2016 г.), F. Graus-Nunes (2015 г.) говорят о поврежденной архитектонике островков поджелудочной железы и β -клеток у новорожденных от матерей с повышенным ИМТ, что способствует возникновению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии [14, 15].

Ожирение также ассоциировано с повышенным риском репродуктивных потерь и невынашивания беременности, что обусловлено различными факторами, к наиболее важным из которых можно отнести дисфункцию эндотелия, хронический воспалительный процесс за счет активации провоспалительных сигнальных путей [16]. Известно, что применение эндотелиотропных препаратов способствует восстановлению эндотелиального слоя сосудов микроциркуляторного русла, что в свою очередь оказывает большую роль в снижении риска тромботических осложнений и репродуктивных потерь в I триместре беременности [17].

Однако для более эффективной профилактики случаев невынашивания беременности, самопроизвольных выкидышей, а также снижения вероятности возникновения постнатальных осложнений и дефектов плода у пациенток с ожирением требуется также коррекция повышенного ИМТ и ассоциированного с ним хронического воспалительного процесса. По данным протоколов Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) по прегравидарной подготовке, пациенткам с ожирением рекомендовано назначение диетотерапии, регулярных физических нагрузок, коррекция эндокринных нарушений, а также дотация фолатов и витамина D [18].

Цель исследования – модификация комплексного лечения ожирения у пациенток, планирующих беременность, с целью снижения риска репродуктивных потерь и гестационных осложнений.

Материалы и методы

Исследование проводилось с использованием проспективного метода на основании анализа 92 пациенток с признаками ожирения 1-й степени с нереализованной репродуктивной функцией.

Таблица 1. Классификация ожирения в зависимости от ИМТ	
Table 1. Classification of obesity by body mass index (BMI)	
Классификация	ИМТ, кг/м ²
Сниженная масса тела	<18,5
Нормальный ИМТ	18,5–24,9
Избыточная масса тела	25–29,9
Ожирение 1-й степени	30–34,9
Ожирение 2-й степени	35–39,9
Ожирение 3-й степени	≥40

Критериями включения явились возраст от 20 до 42 лет, наличие ожирения 1-й степени на основании ИМТ, регулярный менструальный цикл, планирование беременности в течение 3 мес. Критерии исключения: наличие сопутствующих коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь, СД, декомпенсированные заболевания желудочно-кишечного и дыхательного трактов, а также сердечно-сосудистой системы), привычное невынашивание беременности, эпизоды тромбозов и тромбоэмболических осложнений в анамнезе.

Ожирение устанавливалось на основании измерения ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м)².

В исследование вошли пациентки с ожирением 1-й степени в зависимости от ИМТ (табл. 1). При наличии признаков ожирения 2 и 3-й степени пациенткам была рекомендована дальнейшая консультация эндокринолога с целью определения тактики ведения, учитывая высокий риск коморбидной патологии и неблагоприятных репродуктивных исходов.

Всем пациентками производили тщательный сбор анамнестических данных; физикальное обследование с оценкой кожных покровов, типа оволосения; осмотр по органам и системам с целью исключения коморбидного ожирения; гинекологический осмотр и двуручное влагалищно-абдоминальное исследование. Регулярность менструального цикла оценивалась на основании продолжительности цикла (от 24 до 38 дней), длительности менструаций (от 3 до 8 дней). Перед назначением комплексного лечения пациенткам проводилась консультация врача-эндокринолога, а также взятие гинекологического мазка на флору и онкоцитологию.

Пациентки исследования распределены на 2 группы с помощью простой рандомизации. После рандомизации группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, характеристикам менструального цикла и показателям гемостаза. Контрольную группу (группа 1) составили 46 пациенток, которым назначена терапия, направленная на коррекцию ожирения, согласно клиническим протоколам МАРС от 2020 г. [18]. Лечение включало применение препаратов фолиевой кислоты в дозировке 5000 мкг/сут, витамина D по 3000 МЕ/сут; выполнение регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности (ходьба, аэробные нагрузки, плавание); диетические программы со сниженным гликемическим индексом, содержанием жира. Продолжительность комплексного воздействия составила 3 мес.

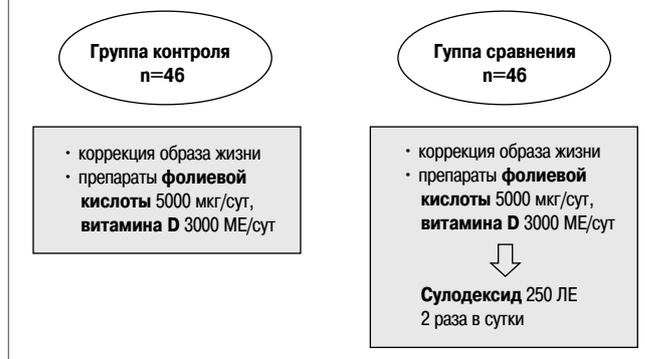
Группу сравнения (группа 2) составили 46 пациенток, которым в дополнение к модификации образа жизни, дотации фолатов (5000 мкг/сут) и витамина D (3000 МЕ/сут) в течение 3 мес назначен эндотелиотропный препарат сулодексид в дозировке 250 ЛЕ 2 раза в сутки (рис. 1).

Средний возраст пациенток составил 33,5±2,15 года, в контрольной группе – 31,27±1,94 года, в группе сравнения – 32,9±2,56 года.

В ходе исследования оценивался профиль маркеров эндотелиальной дисфункции с помощью анализа факторов, отражающих поражение вазомоторной функции эндотелия – асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндотелин-1

Рис. 1. Варианты комплексной терапии ожирения у пациенток, планирующих беременность, в зависимости от группы исследования.

Fig. 1. Complex therapy options for obesity in patients planning pregnancy, depending on the study group.



(ЭТ-1); факторов, отражающих структурное поражение эндотелия, – С-реактивный белок (СРБ), гомоцистеин (ГЦ) [19].

При определении специфических маркеров дисфункции эндотелия использовались следующие методы: количественное определение ЭТ-1, ГЦ и АДМА в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа; метод иммунотурбидиметрии с целью количественного измерения уровня СРБ.

При наступлении беременности производилась отмена приема эндотелиотропного препарата, дотация фолатов продолжалась в течение I триместра беременности в обеих группах в дозировке 1000 мкг/сут.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась путем анализа частоты наступления беременности в группах контроля и сравнения, а также частоты репродуктивных потерь в I триместре беременности и динамики факторов дисфункции эндотелия. Риски развития гестационных осложнений оценивались на основании сравнительного анализа течения интранатального периода.

Для описания непрерывных переменных использованы среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95% доверительные интервалы. Категориальные переменные представлены в виде частотных процентов. Для тестирования значимости различий, нормально распределенных данных использованы соответствующие разновидности дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA repeated measures). В случае иных распределений использован тест Вилкоксона. Анализ первичных и вторичных конечных точек проведен для полного набора данных (ITT, intention-to-treat – по намерению лечить). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе анализа динамики ИМТ среди пациенток обеих групп установлено, что наблюдается положительная динамика при проведении комплексного лечения, направленного на снижение массы тела и коррекцию образа жизни (ИМТ снизился с 33,3 до 31,3 в группе контроля, с 32,7 до 29,5 в группе сравнения), однако следует отметить, что степень изменений более выражена в группе сравнения за счет использования эндотелиотропного препарата сулодексид (рис. 2).

Перед началом комплексного лечения ожирения в обеих группах производилась оценка уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, являющихся предикторами сердечно-сосудистых заболеваний, тромботических осложнений и

Рис. 2. Динамика ИМТ у пациенток группы контроля и сравнения.

Fig. 2. Trends of BMI in patients in the control and comparison group.

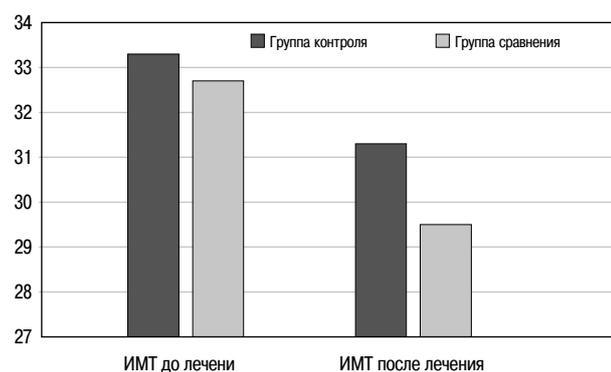
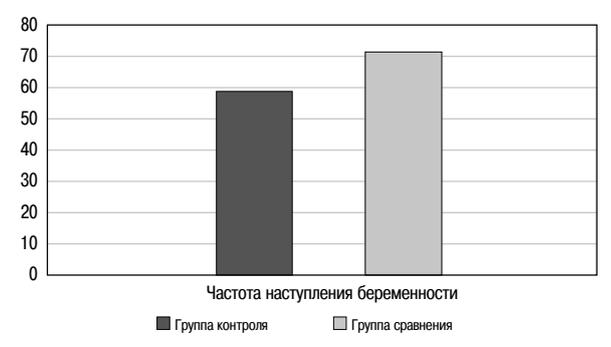


Рис. 3. Частота наступления беременности среди пациенток обеих групп.

Fig. 3. Frequency of pregnancy in patients in both groups.



неблагоприятных репродуктивных исходов. После проведения 3-месячного курса терапии осуществлялся анализ динамики эффективности воздействия на сосудистый слой микроциркуляторного русла. У пациенток группы контроля отмечается снижение уровней эндотелиальных маркеров на фоне коррекции ожирения, снижение массы тела, уменьшение выраженности гипергомоцистеинемии, однако значения некоторых факторов продолжают оставаться выше нормативных (АДМА до лечения – 173±2,7 нг/мл, после – 145±3,1 нг/мл). Уровень СРБ также превышает референсные нормативы после проведенного лечения (до лечения – 9±1,2 мг/л, после – 6±1,8 мг/л), что может свидетельствовать о персистировании хронической воспалительной реакции в условиях повышенного ИМТ (табл. 2).

Среди пациенток группы сравнения отмечалась более выраженная положительная динамика маркеров дисфункции эндотелия (уровень ЭТ-1 до лечения – 1,5±0,3 нг/мл, после – 0,5±0,2 нг/мл). Также вследствие добавления эндотелиотропного препарата сулодексид выявлялось купирование признаков гипергомоцистеинемии (19±1,7 мкмоль/л до лечения, 9±1,4 мкмоль/л после лечения); табл. 3.

Через 3 мес после назначенной терапии проводилась оценка частоты наступления беременности (по данным ультразвукового исследования с признаками плодного яйца и сердцебиения эмбриона) и репродуктивных потерь в I триместре. В группе контроля в 58,7% случаев отмечалось наступление беременности (n=27), тогда как в группе сравнения – в 71,7% случаев (n=33); рис. 3.

При анализе репродуктивных потерь в I триместре беременности у пациенток группы контроля в 13,0% случаев

Таблица 2. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции среди пациенток группы контроля (n=46)

Table 2. Trends of endothelial dysfunction markers in control patients (n=46)

Эндотелиальный маркер	До лечения	После лечения	Референсные значения
АДМА, нг/мл	173±2,7	145±3,1	63–137
ЭТ-1, нг/мл	1,3±0,4	0,4±0,2*	0,3–0,5
СРБ, мг/л	9±1,2	6±1,8	0,0–3
ГЦ, мкмоль/л	17±2,4	14±1,8	5,0–15,0

Здесь и в табл. 3: *p<0,05 – различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции среди пациенток группы сравнения (n=46)

Table 3. Trends of endothelial dysfunction markers in comparison group patients (n=46)

Эндотелиальный маркер	До лечения	После лечения	Референсные значения
АДМА, нг/мл	168±2,2	129±1,9	63–137
ЭТ-1, нг/мл	1,5±0,3	0,5±0,2*	0,3–0,5
СРБ, мг/л	11±2,3	2±1,4*	0,0–3
ГЦ, мкмоль/л	19±1,7	9±1,4*	5,0–15,0

Таблица 4. Частота наступления беременности, благоприятного течения I триместра беременности и родов в срок в группе контроля и группе сравнения

Table 4. Frequency of pregnancy, favorable course of the first trimester of pregnancy, and delivery at term in the control and comparison groups

Исход	Группа контроля (n=46)		Группа сравнения (n=46)	
	число пациенток	% от общего числа пациенток в группе	число пациенток	% от общего числа пациенток в группе
Наступление беременности	27	58,7	33	71,7
Благоприятное течение I триместра беременности	18	39,1	29	63,0*
Роды в срок	14	30,4	26	56,2*

*Различия между группами статистически значимы (p<0,05).

(n=6) отмечалась неразвивающаяся беременность (в 4 случаях с признаками анэмбрионии по данным ультразвукового исследования), в 6,5% случаев (n=3) – самопроизвольный выкидыш на раннем сроке беременности. В группе сравнения неразвивающаяся беременность выявлена в 4,4% (n=2) случаев, из них признаки анэмбрионии отмечались у одной пациентки, а в 4,4% случаев (n=2) произошел самопроизвольный выкидыш.

Благоприятное течение I триместра беременности наблюдалось статистически значимо чаще в группе сравнения – 63,0% (n=29) случаев по сравнению с 39,1% (n=18) в группе контроля (табл. 4). В дальнейшем у этих пациенток проводилась оценка гестационных исходов с анализом риска развития постнатальных осложнений. Так, у 6 из 18 (33,3%) пациенток 1-й группы и 4 из 29 (13,8%) пациенток 2-й группы отмечались признаки гестационного СД, что потребовало назначения специализированной диеты со сниженным количеством легкоусваиваемых углеводов и контроля уровня гликемии (в одном случае потребовался перевод на инсулинотерапию). В одном случае среди контрольной группы

отмечались признаки диабетической фетопатии, что потребовало родоразрешения в 37 нед, учитывая массу плода более 4200 г.

Частота преждевременных родов среди пациенток группы контроля составила 22,2% (n=4), в группе сравнения – 10,3% (n=3). Структура преждевременных родов в группе контроля: с 28-й по 32-ю неделю беременности – 1, с 32-й по 36-ю неделю – 3. В группе сравнения структура выглядела следующим образом: с 28-й по 32-ю неделю беременности – 2, с 32-й по 36-ю неделю – 1.

Обсуждение

Число женщин с избыточной массой тела и ожирением постоянно растет, что способствует также повышению риска гестационных осложнений и репродуктивных потерь [4]. Ожирение характеризуется персистенцией хронического воспалительного ответа и микроциркуляторной дисфункцией, что может влиять не только на возможность наступления беременности, но и на течение гестационного периода [13]. Эндотелиотропный препарат сулодексид ассоциирован с положительным воздействием на систему гемостаза за счет полипотентного механизма действия, снижая риск развития гемостатических неблагоприятных исходов [17, 20].

В нашем исследовании производился анализ комплексного лечения пациенток с ожирением 1-й степени с последующим анализом репродуктивных исходов. В результате проведенного исследования обнаружено, что применение эндотелиотропного препарата сулодексид в течение 1 мес до беременности в совокупности с программами по модификации образа жизни, коррекцией диеты и приемом препаратов фолиевой кислоты, витамина D способствует снижению ИМТ, что также ассоциировано с благоприятным влиянием на частоту наступления беременности (58,7% в группе без сулодексида, 71,7% с применением сулодексида).

В ходе оценки эффективности коррекции дисфункции эндотелия в условиях ожирения обнаружено, что добавление сулодексида способствовало более выраженной и достоверной динамике снижения эндотелиотропных маркеров (уровень ГЦ в 1-й группе до лечения – $17 \pm 2,4$ мкмоль/л, после лечения – $14 \pm 1,8$ мкмоль/л; во 2-й группе – $19 \pm 1,7$ мкмоль/л до лечения, $9 \pm 1,4$ мкмоль/л после лечения). Снижение уровня СРБ во 2-й группе с $11 \pm 2,3$ до $2 \pm 1,4$ мг/л также может свидетельствовать о благоприятном влиянии сулодексида в отношении купирования признаков хронической воспалительной реакции.

Анализ течения беременности также показал большую эффективность в группе с применением эндотелиотропного препарата, что подтверждается более низким риском возникновения гестационного СД группы (33,3% в 1-й группе и 13,8% во 2-й), диабетической фетопатии и преждевременных родов (22,2% в 1-й группе, во 2-й группе – 10,3%).

Заключение

Ожирение требует комплексного лечения с учетом воздействия на различные компоненты, особенно среди пациенток, планирующих беременность, учитывая повышенный риск развития преждевременных родов и метаболических нарушений.

Лечение, включающее применение препаратов фолиевой кислоты, витамина D, выполнение регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности, диетические программы со сниженным гликемическим индексом, содержанием жира, а также применение препарата сулодексид, не только способствует снижению ИМТ, но и воздействует на уровень эндотелиотропных маркеров и провоспалительных факто-

ров. Такой комплексный подход обеспечивает улучшение фертильных свойств и снижает риск гестационных осложнений.

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 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№190 от 18.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

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

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S. Preconceptional and Maternal Obesity: Epidemiology and Health Consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1025-36. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30217-0
2. Martin JA, Hamilton B, Osterman M, Driscoll AK. Births: Final data for 2018. *Natl Vital Stat Rep.* 2019;68(13):1-47.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2021;116(5):1266-85.
4. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated Global Overweight and Obesity Burden in Pregnant Women Based on Panel Data Model. *PLoS One.* 2018;13(8):1-14. DOI:10.1371/journal.pone.0202183
5. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA.* 2017;318(18):1777-86.
6. Parnell AS, Correa A, Reece EA. Pre-pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review. *Matern Child Health J.* 2017;21(5):1105-20.
7. Voerman E, Santos S, Golab BP. Maternal Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and the Risk of Overweight and Obesity Across Childhood: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2019;16(2):e1002744. DOI:10.1371/journal.pmed.1002744

8. Heslehurst N, Vieira R, Akhter Z. The Association Between Maternal Body Mass Index and Child Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2019;16(6):1-20. DOI:10.1371/journal.pmed.1002817
9. Casasnovas J, Jo Y, Rao X. High Glucose Alters Fetal Rat Islet Transcriptome and Induces Progeny Islet Dysfunction. *J Endocrinol.* 2019;240(2):309-23. DOI:10.1530/JOE-18-0493
10. Nicholas LM, Nagao M, Kusinski LC. Exposure to Maternal Obesity Per Se Programs Sex-Differences in Pancreatic Islets of the Offspring. *bioRxiv.* 2019;591586:324-37. DOI:10.1101/591586
11. Barker DJ, Osmond C. Infant Mortality, Childhood Nutrition, and Ischaemic Heart Disease in England and Wales. *Lancet Lond Engl.* 1986;1(8489):1077-81. DOI:10.1016/S0140-6736(86)91340-1
12. Casasnovas J, Damron CL, Jarrell J. Offspring of Obese Dams Exhibit Sex Differences in Pancreatic Heparan Sulfate Glycosaminoglycans and Islet Insulin Secretion. *Front Endocrinol.* 2021;12:658439.
13. Ahmed H, Hannan JL, Apolzan JW. A Free-Choice High-Fat, High-Sucrose Diet Induces Hyperphagia, Obesity, and Cardiovascular Dysfunction in Female Cycling and Pregnant Rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019;316(5):472-85.
14. Bringhenti I, Ornellas F, Mandarin-de-Lacerda CA. The Insulin Signaling Pathway of the Pancreatic Islet Is Impaired in Adult Mice Offspring of Mothers Fed a High-Fat Diet. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2016;32(10):1138-43.
15. Graus-Nunes F, Dalla Corte Frantz E, Lannes WR. Pregestational Maternal Obesity Impairs Endocrine Pancreas in Male F1 and F2 Progeny. *Nutrition.* 2015;31(2):380-7. DOI:10.1016/j.nut.2014.08.002
16. Gray C, Vickers MH, Segovia SA. A Maternal High Fat Diet Programmes Endothelial Function and Cardiovascular Status in Adult Male Offspring Independent of Body Weight, Which is Reversed by Maternal Conjugated Linoleic Acid (CLA) Supplementation. *PLoS One.* 2015;10(2):e0115994.
17. Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В. Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(2):137-43 [Lapina IA, Chirvon TG, Dobrokhotova IuE, Taranov V.V. Pre-pregnancy preparation in women with polycystic ovary syndrome and obesity: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(2):137-43 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-2-137-143
18. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. [Pregravidarnaia podgotovka. Klinicheskii protokol Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny (MARS). Versiia 2.0. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2020. (in Russian)].
19. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019;64(1):34-41 [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE. Markery endotelial'noi disfunktsii: patogeneticheskaia rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury). *Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika.* 2019;64(1):34-41 (in Russian)].
20. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции в рамках прегравидарной подготовки пациенток с метаболическим синдромом: мультидисциплинарный подход. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2022;3:90-8 [Lapina IA, Dobrokhotova IuE, Taranov VV. Korrektsiia endotelial'noi disfunktsii v ramkakh pregravidarnoi podgotovki patsientok s metabolicheskim sindromom: mul'tidistsiplinarnyi podkhod. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2022;3:90-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Белки противоопухолевого иммунного цикла и ВПЧ-статус у больных с предраком (HSIL) и раком шейки матки

Е.В. Каюкова✉, Т.Е. Белокриницкая, С.В. Романюк

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

Аннотация

Обоснование. Рак шейки матки (РШМ) является частой злокачественной опухолью среди женщин во всем мире. Противоопухолевый иммунный цикл (ПИЦ) – необходимый молекулярный механизм, препятствующий формированию и развитию опухоли. Известно, что при развитии РШМ возникают механизмы, нарушающие работу ПИЦ, способствующие опухолевой прогрессии. В последнее время в литературе появляются данные об изучении роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в регуляции ПИЦ как механизма формирования резистентности опухоли к противоопухолевому иммунному ответу.

Цель. Изучить уровень белков ПИЦ (sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2) у больных с предраком (HSIL) и РШМ в зависимости от особенностей ВПЧ-статуса.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены пациентки репродуктивного возраста с HSIL (n=53) и РШМ I–III стадий (n=93). Контрольная группа – женщины-добровольцы без наличия патологии шейки матки (n=30). Материал для исследования – цервикальный эпителий. Методы исследования: проточная цитометрия, диагностика с помощью метода полимеразной цепной реакции ВПЧ-статуса и вирусной нагрузки. Статистическая обработка осуществлялась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 методами непараметрической статистики.

Результаты. Полученные данные указывают на увеличение уровня экспрессии ингибиторов ПИЦ: PD-1, PD-L2 у больных РШМ с ВПЧ-инфекцией, sCD27 у больных РШМ с моноВПЧ-инфекцией. Статистически значимых различий по уровням белков ПИЦ в зависимости от величины вирусной нагрузки ВПЧ у больных с HSIL, у пациенток с РШМ не выявлено.

Заключение. Установлено влияние ВПЧ-инфекции и ее вида на регуляцию экспрессии некоторых белков ПИЦ, что является одним из механизмов опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: HSIL, рак шейки матки, противоопухолевый иммунный цикл, вирус папилломы человека

Для цитирования: Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Романюк С.В. Белки противоопухолевого иммунного цикла и ВПЧ-статус у больных с предраком (HSIL) и раком шейки матки. Гинекология. 2022;24(6):525–528. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201977

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Antitumor immune cycle proteins and HPV status in patients with HSIL and cervical cancer

Elena V. Kayukova✉, Tatiana E. Belokrinitskaya, Svetlana V. Romanyuk

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Background. Cervical cancer (CC) is a common malignant tumor among women worldwide. The anti-tumor immune cycle (AIC) is a necessary molecular mechanism that prevents the occurrence and progression of a tumor. It is known that during the development of CC, several mechanisms disrupt the AIC and contribute to tumor progression. Recent data show the role of human papillomavirus (HPV) in the AIC regulation as a mechanism for the emergence of tumor resistance to the anti-tumor immune response.

Aim. To study the levels of AIC proteins (sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2) in patients with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and CC, depending on the HPV status.

Materials and methods. A prospective study enrolled women of reproductive age with HSIL (n=53) and stage I–III CC (n=93). The control group included female volunteers without cervical abnormalities (n=30). The study material was the cervical epithelium. Study methods: flow cytometry, diagnostics using the polymerase chain reaction for HPV status and viral load. Statistical processing was performed using the IBM SPSS Statistics version 25.0 software package using non-parametric statistics methods.

Results. The obtained data indicate an expression increase of AIC inhibitors: PD-1 and PD-L2 in patients with HPV infection and sCD27 in patients with mono-HPV infection. There were no significant differences in the levels of AIC proteins, depending on the HPV viral load in patients with HSIL and CC.

Conclusion. The effect of HPV infection and its type on regulating the expression of specific AIC proteins has been established, which is one of the mechanisms of tumor progression.

Keywords: HSIL, cervical cancer, anti-tumor immune cycle, human papilloma virus

For citation: Kayukova EV, Belokrinitskaya TE, Romanyuk SV. Antitumor immune cycle proteins and HPV status in patients with HSIL and cervical cancer. Gynecology. 2022;24(6):525–528. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201977

Информация об авторах / Information about the authors

✉Каюкова Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: elena_pochta22@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4682-1811

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ЧГМА, засл. врач РФ. E-mail: tanbell24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5447-4223

Романюк Светлана Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярной генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: romanyuks2013@mail.ru

✉Elena V. Kayukova – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: elena_pochta22@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4682-1811

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

Svetlana V. Romanyuk – Cand. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: romanyuks2013@mail.ru

Рак шейки матки (РШМ) является частой злокачественной опухолью среди женщин во всем мире [1]. В России в 2021 г. грубый показатель заболеваемости составил 19,5 на 100 тыс. женского населения [2]. РШМ представляет собой стадийный процесс, развивающийся путем малигнизации интраэпителиальных поражений высокой степени (HSIL). Одним из главных триггеров, потенцирующих развитие как HSIL, так и РШМ, является вирус папилломы человека (ВПЧ) канцерогенного риска, детектируемый в 70–100% случаев [3].

После революционного открытия Джеймсом Аллисоном и Тасуку Хондзе успешного использования иммунотерапии в онкологии появляется все больше публикаций, касающихся изучения противоопухолевого иммунного цикла (ПИЦ) и возможностей использования этих данных в клинической практике [4–6].

ПИЦ происходит в иммунологическом синапсе – месте контакта опухолевой клетки, клеток иммунной системы и клеток опухолевого микроокружения. Последовательность взаимодействий между указанными клетками и представляет собой ПИЦ. Этапы ПИЦ: высвобождение антигенов опухолевыми клетками, антиген-презентация, дифференцировка Т-лимфоцитов, миграция Т-лимфоцитов к опухолевой клетке, инфильтрация опухоли, распознавание и уничтожение опухолевых клеток [5].

В последнее время в литературе появляются данные об изучении роли ВПЧ в регуляции ПИЦ как механизма формирования резистентности опухоли к противоопухолевому иммунному ответу, прогрессированию злокачественного процесса. Однако при РШМ имеющиеся сведения ограничиваются изучением лишь отдельных белков ПИЦ и не касаются исследования уровня экспрессии ПИЦ в зависимости от ВПЧ-инфицирования [7].

Цель исследования – изучить уровень белков ПИЦ (sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2) у больных с HSIL и РШМ в зависимости от особенностей ВПЧ-статуса.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены пациентки с морфологически подтвержденными диагнозами HSIL (n=53, средний возраст – 32,2±5,6 года) и РШМ I–III стадий (n=101, средний возраст – 38,2±9,0 года), проходившими обследование и лечение на базе ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер».

Критерии включения в исследование: морфологически подтвержденный диагноз HSIL или РШМ, выполненная процедура полного клинического обследования согласно действующим профильным клиническим рекомендациям [8, 9], репродуктивный возраст, подписанное согласие пациентки (форма утверждена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА), отсутствие воспалительных заболеваний органов женской репродуктивной системы.

Контрольную группу составили женщины-добровольцы без наличия патологии шейки матки, что подтверждено цитологическим исследованием по Папаниколу (n=30, средний возраст – 40,0±3,2 года). Исследуемые группы сопоставимы по сопутствующей патологии.

Материал для исследования – цервикальный эпителий, методика забора которого соответствовала рутинной практике забора цитологического материала посредством щетки (cervex-brush) с зоны трансформации.

Методом проточной цитометрии CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США) с использованием панели HU Immune Checkpoint Panel 1- S/P (10-plex) w/FP (Канада) изучали следующие белки ПИЦ: sCD25, 4-1BB, B7.2, TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9, sCD27, PD-L2.

ВПЧ-статус определяли путем тестирования с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (амплификатор детектирующий «ДТпрайм», Россия) отделяемого цервикального канала для выявления качественного и количественного определения ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).

Вирусная нагрузка (ВН) градировалась: низкая клинически малозначимая – $VH < 3 \lg$ копий/ 10^5 клеток; умеренная клинически значимая $VH 3–5 \lg$ копий/ 10^5 клеток; высокая – $VH \geq 5 \lg$ копий/ 10^5 клеток.

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [10].

Статистическая обработка осуществлялась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics Version 5.0 (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США) методами непараметрической статистики с расчетом критерия Краскела–Уоллиса с определением критерия значимости p . Подгрупповой анализ прово-

Таблица 1. Локальный уровень белков ПИЦ у больных с HSIL и РШМ в зависимости от ВПЧ-статуса (Me [25; 75-й перцентили]), пг/мл
Table 1. The local level of the anti-tumor immune cycle (AIC) proteins in patients with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and cervical cancer (CC) depending on human papillomavirus (HPV) status (Me [25; 75th percentile]), pg/mL

Группа	HSIL		РШМ		Статистическая значимость
	ВПЧ- (n=11)	ВПЧ+ (n=42)	ВПЧ- (n=19)	ВПЧ+ (n=74)	
Показатель, пг/мл					
4-1BB	25,8 [17,2; 34,7]	18,2 [51,5; 97,7]	24,6 [18,5; 30,8]	46,7 [40,2; 53,2]	$U_1=208,5$ $p_1=0,017$ $U_2=512,5$ $p_2=0,037$
PD-1	93,3 [65,4; 121,2]	33,6 [55,0; 100,0]	36,7 [24,2; 49,3]	67,3 [58,4; 76,1]	$U_1=321,5$ $p_1=0,725$ $U_2=504,0$ $p_2=0,031$
PD-L2	33,5 [28,9; 52,2]	65,4 [48,6; 82,1]	16,9 [15,4; 21,4]	40,3 [34,5; 46,1]	$U_1=313,0$ $p_1=0,613$ $U_2=369,0$ $p_2=0,001$

Примечание. Здесь и в табл. 2: указаны только статистически значимые величины; индекс 1 для U и p – значения для HSIL; индекс 2 для U и p – значения для РШМ.

Таблица 2. Локальный уровень белков ПИЦ у больных с HSIL и РШМ в зависимости от варианта ВПЧ-инфекции (Ме [25; 75-й перцентили]), пг/мл**Table 2. The local level of AIC proteins in patients with HSIL and CC depending on HPV infection type (Me [25; 75th percentile]), pg/mL**

Группа	HSIL		РШМ		Статистическая значимость
	моноВПЧ (n=20)	микстВПЧ (n=22)	моноВПЧ (n=78)	микстВПЧ (n=35)	
Показатель, пг/мл					
sCD27	27,4 [24,0; 30,8]	21,3 [17,9; 21,9]	38,3 [34,2; 42,4]	17,0 [14,6; 19,5]	U ₁ =60,0 p ₁ =0,257 U ₂ =98,5 p ₂ =0,019

дился путем попарного сравнения исследуемых показателей с применением U-критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

ВПЧ выявлен у 80,2% у больных с HSIL и у 80% пациенток с РШМ. Преобладающим генотипом в обеих клинических группах стал серотип ВПЧ 16. Статистически значимых различий по частоте встречаемости отдельных генотипов ВПЧ среди исследуемых групп не выявлено.

В группе HSIL наиболее часто встречалась микстВПЧ-инфекция: 57,8% против 47,3% при РШМ ($\chi^2=8,11$; $p=0,017$).

У больных РШМ ВН оказалась выше в 1,5 раза ($\chi^2=139,7$; $p < 0,001$) и составила 5,97 [5,0; 6,0] lg копий/105 клеток.

Отличия по содержанию белков ПИЦ в зависимости от ВПЧ статуса выявлены только у больных РШМ. Повышение локальных величин 4-1BB, PD-1, PD-L2 на 89,8% ($p=0,037$), 83,4% ($p=0,031$), в 2,4 раза ($p=0,001$) соответственно выявлено у больных РШМ с ВПЧ+ статусом (табл. 1).

У больных РШМ с микст-ВПЧ-инфекцией выявлено снижение локальной величины sCD27 на 55,6% ($p=0,019$); табл. 2.

Статистически значимых различий по уровням белков ПИЦ в зависимости от величины ВН ВПЧ у больных с HSIL и у пациенток с РШМ не выявлено.

Обсуждение

Нарушение регуляции ПИЦ является одной из причин опухолевой прогрессии [4–6]. Низкая иммуногенность опухоли, нарушение презентации антигена, нарушение межклеточного взаимодействия путем экспрессии ингибиторов ПИЦ, блокирование хемотаксиса лимфоцитов, атипичный метаболизм опухолевых и иммунных клеток являются только частью примеров механизмов блокирования ПИЦ, что потенцирует опухолевый рост [5].

Имеются сведения о том, что при HSIL и РШМ ВПЧ канцерогенного риска могут оказывать влияние на течение ПИЦ. В частности, в ВПЧ-позитивных образцах тканей РШМ уровень экспрессии ингибиторов ПИЦ – PD-L1 и PD-1 – положительно коррелирует с высоким уровнем белка P16INK4a, низким содержанием провоспалительных цитокинов [7].

В настоящем исследовании мы впервые изучили локальный уровень комплекса белков ПИЦ в зависимости от ВПЧ-статуса у больных с HSIL и РШМ.

Полученные данные указывают на увеличение уровня экспрессии ингибиторов ПИЦ; PD-1, PD-L2 у больных РШМ с ВПЧ-инфекцией, sCD27 у больных РШМ с моно-ВПЧ-инфекцией.

Взаимосвязи между величиной ВН ВПЧ и показателями локальных уровней белков ПИЦ у больных с HSIL и РШМ не выявлено. Прогностическое и диагностическое значение ВН ВПЧ в настоящее время окончательно не определено и активно обсуждается исследователями. Ряд авторов ука-

зывают на необходимость определения не количественной ВН, а степени интеграции ВПЧ [11].

Заключение

Таким образом, актуальной задачей современности являются дальнейшие исследования по изучению влияния ВПЧ-инфекции на механизмы регуляции ПИЦ с целью улучшения понимания механизмов развития РШМ и совершенствования методов лечения, главным образом для больных генерализованным и рецидивирующим РШМ.

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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the 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 ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол №2 заседания от 26 сентября 2017 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Chita State Medical Academy (Minutes №2 of the meeting dated September 26, 2017). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6143.2018.7 (соглашение №075-02-2018-547).

Funding source. The study was supported by a grant from the President of the Russian Federation for government support of young Russian scientists МК-6143.2018.7 (agreement №075-02-2018-547).

Литература/References

1. SEER Incidence Data, 1975–2019. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results. Available at: <https://seer.cancer.gov/data/> Accessed: 01.05.2022.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shahzadova AO. Sostoianie onkologicheskoi pomoschi naseleniiu v 2021 godu. 2020 (in Russian)].
3. Globocan Cancer today. Available at: <https://gco.iarc.fr/> Accessed: 01.08.2022.
4. Четверяков А.В., Цепелев В.Л. Роль мембранного белка t-лимфоцитов ctla-4 в регуляции иммунитета и иммунотерапии опухолей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;4:206-14 [Chetveryakov AV, Tsepelev VL. Role of the t-lymphocyte membrane protein ctla-4 in regulating immunity and immunotherapy of tumor. *Zabaikal'skii medicinskii vestnik*. 2020;4:206-14 (in Russian)].
5. Малышев И.Ю., Буданова О.П., Бахтина Л.Ю. Рак предстательной железы и возможности иммунотерапии. *Патогенез*. 2019;17(2):4-15 [Malyshev IYu, Budanova OP, Bakhtina LYu. Prostate cancer and possibilities of immunotherapy. *Pathogenesis*. 2019;17(2):4-15 (in Russian)]. DOI:10.25557/2310-0435.2019.02.4-15
6. Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Каюкова Е.В., и др. Локальный уровень белков контрольных точек иммунного цикла у больных раком шейки матки. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021;4:11-20 [Ashrafyan LA, Belokrinitskaya TE, Kayukova EV, et al. The local level checkpoint proteins of immune cycle in patients with cervical cancer. *Zabaikal'skii medicinskii vestnik*. 2021;4:11-20 (in Russian)].
7. Yang W, Lu YP, Yang YZ, et al. Expressions of programmed death (PD)-1 and PD-1 ligand (PD-L1) in cervical intraepithelial neoplasia and cervical squamous cell carcinomas are of prognostic value and associated with human papillomavirus status. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(10):1602-12. DOI:10.1111/jog.13411
8. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г., Тюляндина А.С., и др. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак шейки матки»: утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020 г. (пересмотр каждые 3 года). 2020. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf. Ссылка активна на 01.11.2022 [Ashrafyan LA, Novikova EG, Tyulyandina AS, et al. Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii "Rak shejki matki": approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020 (reviewed every 3 years). 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf. Accessed: 01.11.2022 (in Russian)].
9. Адамян Л.В., Аполихина И.А., Артымук Н.В., и др. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки»: утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020 г. (пересмотр каждые 3 года). 2020. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf. Ссылка активна на 02.10.2022 [Adamian LV, Apolihina IA, Artymuk NV, et al. Klinicheskie rekomendacii Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii "Cervikal'naia intraepitelial'naia neoplaziia, eroziia i ektropion shejki matki": approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2020 (reviewed every 3 years). 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_shejki_matki.pdf. Accessed: 02.10.2022 (in Russian)].
10. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. *Haematologica*. 2004;89(3):264.
11. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В., и др. Количественная нагрузка вируса папилломы человека 1 типа и прогнозирование эффективности лечения рака шейки матки. *Радиация и риск*. 2011;20(2):58-63 [Kiseleva VI, Krikunova LI, Lyubina LV, et al. Quantitative loading of human papillomavirus type 1 and prediction of the effectiveness of cervical cancer treatment. *Radiaciia i risk*. 2011;20(2):58-63 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022

Применение методов интерпретации нейронных сетей для анализа гистологических изображений патологических процессов молочной железы

А.В. Фомина¹, А.М. Борбат², Е.А. Карпулевич^{✉3}, А.Ю. Наумов³

¹ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Москва, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт системного программирования им. В.П. Иванникова» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Нейронные сети активно используются в цифровой патологии для анализа гистологических снимков и поддержки принятия врачебных решений. Популярным подходом является решение задачи классификации, где в качестве ответов модели выдают только метки классов. Однако полезно понимать, какие области изображения сильнее всего влияют на ответ модели. Эту проблему помогают решить методы интерпретации машинного обучения.

Цель. Выяснить, насколько согласованы друг с другом разные методы интерпретации нейронных сетей в задаче классификации гистологических изображений молочной железы, и получить экспертную оценку результатов исследуемых методов.

Материалы и методы. Проведены предварительный анализ и предобработка имеющегося набора данных, на которых обучены заранее выбранные нейросетевые модели. Применены существующие методы визуализации областей внимания обученных моделей на простых для понимания данных, после чего стало возможным убедиться в правильности их использования. Те же нейросетевые модели обучены на гистологических данных, и выбранные методы интерпретации применены к задаче классификации гистологических изображений, после чего получена оценка согласованности результатов использованных методов между собой и экспертная оценка результатов.

Результаты. В данной работе исследовано несколько методов интерпретации машинного обучения на примере двух различных архитектур нейронных сетей и наборе гистологических изображений патологических процессов молочной железы. Результаты обучения моделей ResNet18 и ViT-B-16 на наборе гистологических изображений на тестовой выборке: метрика Accuracy 0,89 и 0,89, метрика ROC_AUC 0,99 и 0,96 соответственно. Оценка полученных результатов проводилась экспертом при помощи инструмента Label Studio. Для каждой пары картинок эксперту предлагалось выбрать один наиболее подходящий, по его мнению, ответ – «да» или «нет» – на вопрос «Соответствует ли большинство выделенных областей классу Malignant?». Доля ответов «да» для категории ResNet_Malignant – 0,56; для ViT_Malignant – 1,0.

Заключение. Проведены эксперименты по интерпретируемости с двумя различными архитектурами: сверточной сетью ResNet18 и сетью с механизмом внимания ViT-B-16. Результаты обученных моделей визуализированы с помощью методов GradCAM и Attention Rollout соответственно. Сначала эксперименты проведены на простом для интерпретации наборе данных с целью убедиться в правильности их использования. Затем методы применены к набору гистологических изображений. На простых для понимания снимках (изображениях котов) сверточная сеть больше согласована с восприятием человека, а на гистологических изображениях рака молочной железы – наоборот, ViT-B-16 дал сильно более близкие к восприятию эксперта результаты.

Ключевые слова: цифровая патология, интерпретируемость, нейронная сеть

Для цитирования: Фомина А.В., Борбат А.М., Карпулевич Е.А., Наумов А.Ю. Применение методов интерпретации нейронных сетей для анализа гистологических изображений патологических процессов молочной железы. Гинекология. 2022;24(6):529–537. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201990

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Современные методы машинного обучения становятся неотъемлемым инструментом в работе с медицинскими данными. Они помогают врачам быстрее и точнее анализировать снимки, записи и другие объекты. Одним из наиболее распространенных типов данных, к которым применяются методы глубокого обучения, являются изображения – медицинские снимки. Один из основных способов применения инструментов искусственного интеллекта для медицины – это помощь врачам в принятии решений путем обучения моделей и получения предсказаний. Без какого-либо объяснения этого вывода полезность модели

ограничена, поскольку она не раскрывает процесс рассуждений. Интерпретируемость систем глубокого обучения помогает отследить причины ошибок моделей, а также позволяет обнаружить другую важную информацию в данных, которая могла бы остаться незамеченной.

В нашем исследовании рассматривается проблема выявления опухолевой патологии молочной железы с помощью гистологического исследования. Процедура является рутинной в медицинской диагностической практике и представляет собой получение образцов ткани методом биопсии или при оперативном вмешательстве, их технологическую обработку с целью получения срезов толщиной 5 мкм,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Карпулевич Евгений Андреевич – науч. сотр. ФГБУН «ИСП РАН им. В.П. Иванникова». E-mail: karpulevich@ispras.ru; ORCID: 0000-0002-6771-2163

Фомина Анна Владимировна – студентка ФГАОУ ВО МФТИ. ORCID: 0000-0002-2269-0271

Борбат Артем Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». ORCID: 0000-0002-9699-8375

Наумов Антон Юрьевич – мл. науч. сотр. ФГБУН «ИСП РАН им. В.П. Иванникова». ORCID: 0000-0003-4851-7677

✉ Evgeny A. Karpulevich – Res. Officer, Ivannikov Institute for System Programming. E-mail: karpulevich@ispras.ru; ORCID: 0000-0002-6771-2163

Anna V. Fomina – Student, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University). ORCID: 0000-0002-2269-0271

Artyom M. Borbat – Cand. Sci. (Med.), Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center. ORCID: 0000-0002-9699-8375

Anton Yu. Naumov – Res. Assist., Ivannikov Institute for System Programming. ORCID: 0000-0003-4851-7677

Neural network interpretation techniques for analysis of histological images of breast abnormalities

Anna V. Fomina¹, Artyom M. Borbat², Evgeny A. Karpulevich^{✉3}, Anton Yu. Naumov³

¹Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Moscow, Russia;

²Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia;

³Ivannikov Institute for System Programming, Moscow, Russia

Abstract

Background. Neural networks are actively used in digital pathology to analyze histological images and support medical decision-making. A common approach is to solve the classification problem, where only class labels are the only model responses. However, one should understand which areas of the image have the most significant impact on the model's response. Machine learning interpretation techniques help solve this problem.

Aim. To study the consistency of different methods of neural network interpretation when classifying histological images of the breast and to obtain an expert assessment of the results of the evaluated methods.

Materials and methods. We performed a preliminary analysis and pre-processing of the existing data set used to train pre-selected neural network models. The existing methods of visualizing the areas of attention of trained models on easy-to-understand data were applied, followed by verification of their correct use. The same neural network models were trained on histological data, and the selected interpretation methods were used to systematize histological images, followed by the evaluation of the results consistency and an expert assessment of the results.

Results. In this paper, several methods of interpreting machine learning are studied using two different neural network architectures and a set of histological images of breast abnormalities. Results of ResNet18 and ViT-B-16 models training on a set of histological images on the test sample: accuracy metric 0.89 and 0.89, ROC_AUC metric 0.99 and 0.96, respectively. The results were also evaluated by an expert using the Label Studio tool. For each pair of images, the expert was asked to select the most appropriate answer ("Yes" or "No") to the question: "The highlighted areas generally correspond to the Malignant class." The "Yes" response rate for the ResNet_Malignant category was 0.56; for ViT_Malignant, it was 1.0.

Conclusion. Interpretability experiments were conducted with two different architectures: the ResNet18 convolutional network and the ViT-B-16 attention-enhanced network. The results of the trained models were visualized using the GradCAM and Attention Rollout methods, respectively. First, experiments were conducted on a simple-to-interpret dataset to ensure they were used correctly. The methods are then applied to the set of histological images. In easy-to-understand images (cat images), the convolutional network is more consistent with human perception; on the contrary, in histological images of breast cancer, ViT-B-16 provided results much more similar to the expert's perception.

Keywords: digital pathology, interpretability, neural network

For citation: Fomina AV, Borbat AM, Karpulevich EA, Naumov AYU. Neural network interpretation techniques for analysis of histological images of breast abnormalities. *Gynecology*. 2022;24(6):529–537. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201990

с последующим окрашиванием и сканированием (рис. 1). В результате получаются цифровые фотографии микропрепаратов (whole slide image), пригодные как для исследования врачом, так и для работы с компьютерным зрением. Задача врачей – проанализировать эти снимки и найти на них признаки патологических процессов, если таковые имеются. Для человека эта задача достаточно трудоемкая и требует много времени, а также сопряжена с известной степенью субъективности и естественным утомлением, поэтому целесообразно привлекать инструменты искусственного интеллекта для помощи в анализе таких изображений.

Для моделей машинного обучения задача ставится по-другому образом: нужно найти злокачественные области на входном снимке. Однако полученные с микроскопов сканы имеют большой размер, что замедляет работу моделей, а разметка полноразмерных снимков является трудозатратной для экспертов. В силу этих причин исходные снимки часто разделяют на небольшие поля зрения (рис. 2), на которых решается задача классификации. Таким образом получается разметка целого слайда, состоящая из классифицированных полей зрения [1].

Далее под входным изображением будем понимать именно небольшое поле зрения от исходного слайда.

Модель-классификатор принимает на вход изображение и выдает в качестве ответа только метку класса, к которому принадлежит входное изображение. Однако для последующего анализа и отладки моделей полезно понимать, какие объекты на снимке больше всего повлияли на ответ. Выделить эти объекты помогают различные методы интерпретации алгоритмов машинного обучения. Чаще всего для классификации изображений используют нейронные сети,

поэтому в данной работе рассмотрены методы интерпретации именно для нейронных сетей.

В контексте гистологии проблема интерпретации нейронных сетей освещена далеко не для всех архитектур и методов, поэтому важно проводить дополнительные исследования для поиска наилучших решений.

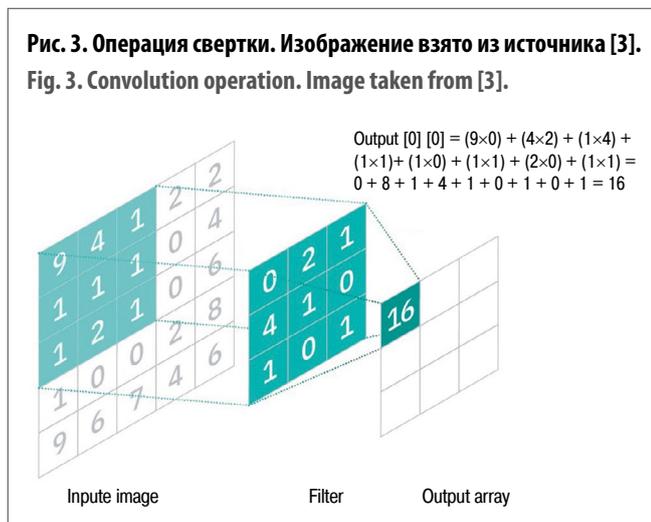
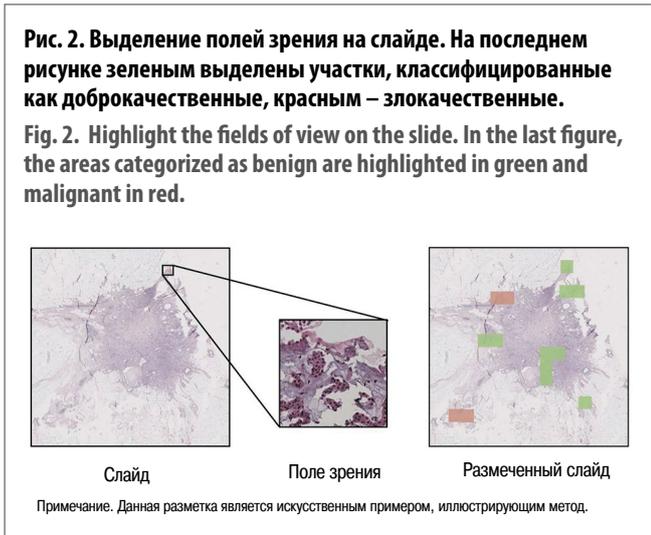
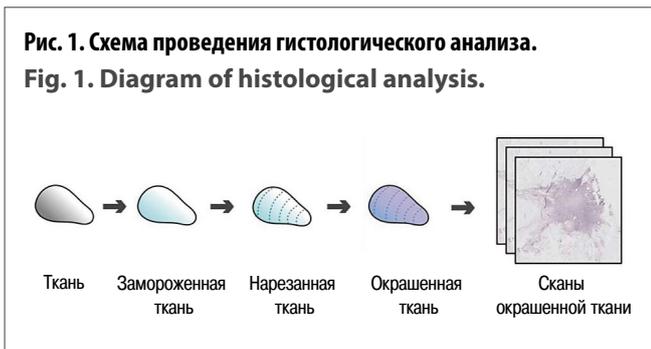
Задача классификации

Задача классификации в машинном обучении ставится следующим образом. На вход модели подается изображение (или другой объект), на выходе получается метка класса, к которому оно принадлежит. Множество классов определяется заранее, и каждому изображению из набора данных присваивается истинная метка класса. В данной работе рассматривается задача бинарной классификации, т.е. на два класса.

Задачи бинарной классификации могут отличаться постановкой. Назовем задачами 1-го типа такие, в которых требуется определить, к какому из двух классов относится объект, изображенный на снимке. Пример: определить, кто на фото – кошка или собака. При этом данные должны состоять только из снимков кошек и собак. Задачами 2-го типа назовем такие, в которых требуется определить, присутствует ли на снимке объект одного определенного класса. Пример: определить, есть ли на фото кошка. Данные для такой задачи состоят из снимков кошек и снимков с любыми другими объектами, на которых нет кошек. В нашей работе рассмотрена задача 2-го типа.

Сверточные нейронные сети. ResNet

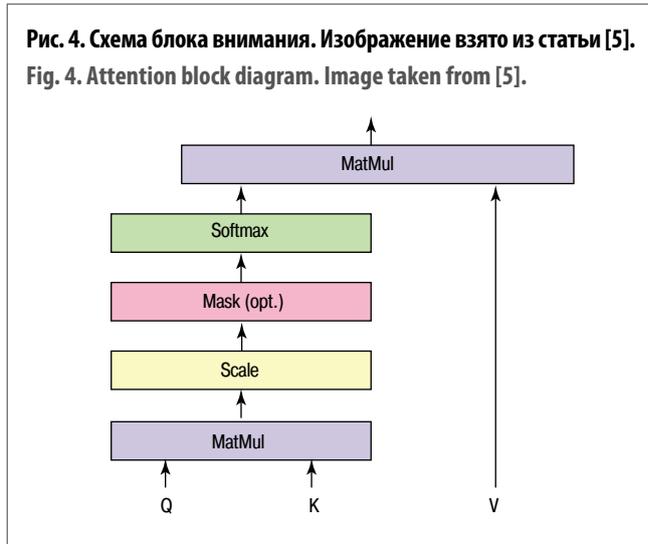
Нейронная сеть – это математическая модель, построенная по принципу работы нервных систем живых организ-



мов, и ее программная реализация. В самом простом случае нейронная сеть включает несколько слоев, каждый из которых состоит из вычислительных единиц – нейронов. Каждый нейрон с предыдущего слоя передает информацию всем нейронам следующего слоя с некоторыми весами. Эти веса настраиваются во время обучения. Таким образом сеть учится предсказывать ответ на поставленную задачу по входным данным.

В задачах классификации изображений наиболее часто используются сверточные нейронные сети. Введем необходимые определения:

Операция свертки [2] – это операция вычисления нового значения заданного пикселя, в которой учитываются значения его соседних пикселей. Принцип работы показан на рис. 3 [3].



Сверточный слой [2] – это слой нейронной сети, в котором к входным данным применяется операция свертки с некоторым шагом. Такие слои обычно состоят из нескольких сверток, каждая из которых отвечает за свой канал.

Сверточная нейронная сеть [2] – это нейронная сеть для работы с изображениями, в архитектуре которой содержатся сверточные слои.

Соединение быстрого доступа [4] – это соединение между несоседними слоями сети, которое складывает результаты этих слоев.

Полносвязный слой – это слой, каждый выходной нейрон которого связан со всеми входными нейронами.

Одна из самых популярных и эффективных моделей в задаче классификации изображений – это ResNet [4].

ResNet [4] – это архитектура сверточной нейронной сети, состоящей из сверточных слоев, соединения быстрого доступа и полносвязного слоя. У этой сети несколько версий: ResNet18, ResNet34, ResNet50, которые отличаются глубиной, т.е. количеством сверточных слоев.

Нейронные сети с механизмом внимания. Vision Transformer

Механизм внимания [5] – это техника, используемая в нейронных сетях для поиска взаимосвязей между различными частями входных данных. Изначально она применялась только для анализа текстов, однако выяснилось, что этот метод подходит и для работы с изображениями.

Проиллюстрируем принцип работы на примере: допустим, есть набор входных векторов v_i . Значение внимания вычисляется следующим образом. Сначала из матрицы v , составленной из векторов v_i , получаются три матрицы: значение V , ключ K и запрос Q , умножая v на матрицы весов W_v , W_k и W_q соответственно. Эти веса выучиваются в процессе обучения модели. Далее перемножаются матрицы Q и K^T , таким образом, учитывается связь каждого ключа со всеми запросами. Полученное произведение делится на $\sqrt{d_k}$, где d_k – размерность матриц Q и K , однако возможны и другие варианты. Затем применяется функция softmax, и результат перемножается с матрицей V (формула 1).

$$Attention(Q, K, V) = softmax\left(\frac{QK^T}{\sqrt{d_k}}\right)V$$

(1)

Процедура вычисления внимания реализована в виде блока внимания – это структурная единица модели, которая принимает на вход набор значений, ключей и запросов и считает взвешенную сумму значений с весами, кото-

рые получаются из ключей и запросов (рис. 4, формула 1). Таким образом вычисляется степень важности друг для друга ключей и значений, в роли которых могут быть закодированные слова или части изображения.

Vision Transformer [6] – это архитектура нейронной сети, состоящей из нескольких слоев параллельных блоков внимания, соединений быстрого доступа и полносвязного слоя. Параллельно используемые блоки внимания часто называют головами трансформера.

Материалы и методы

Методы интерпретации нейронных сетей

В данной работе рассмотрены два основных метода интерпретации для соответствующих архитектур: GradCAM для ResNet и Attention Rollout для ViT. Оба эти метода принимают на вход обученную модель и изображение и выдают тепловую карту, на которой более высокие значения соответствуют большему вкладу пикселей в предсказание модели. Участки с наиболее высокими значениями на тепловых картах будем называть «областями внимания» модели для данного изображения.

GradCAM

Gradient Class Activation Mapping (GradCAM) [7] – это метод интерпретации нейронных сетей, который использует информацию о градиенте, поступающую в последний слой модели для присвоения значения важности каждого нейрона для интересующего нас класса. Метод GradCAM принимает на вход метку целевого класса и слой, для которых будут рассчитаны градиенты. На выходе вычисляется маска, на которой большие значения соответствуют большему влиянию пикселей на ответ сети. Метод работает по следующим формулам: сначала считают веса α_k^c (2) для класса c и канала k , затем $L_{GradCAM}^c$ (3).

$$\alpha_k^c = \frac{1}{Z} \sum_i \sum_j \frac{\partial y^c}{\partial A_{ij}^k} \quad (2)$$

$$L_{GradCAM}^c = ReLU \left(\sum_k \alpha_k^c A^k \right) \quad (3)$$

Здесь $1/Z \sum_i \sum_j$ – это операция глобального среднего пулинга, y^c – выход сети до softmax для класса c , A^k – матрица активаций слоя k .

Attention Rollout

Attention Rollout [8] – это метод интерпретации для моделей архитектуры Vision Transformer (см. секцию 1.4), который рекурсивно перемножает карты внимания из каждого слоя и агрегирует их значения по головам одним из следующих способов: берет максимальные значения, средние или минимальные. Выбран способ, который используется в оригинальной статье – брать среднее значение по головам трансформера. Метод работает по следующей формуле:

$$V_{l+1} = (W+I) V_l \quad (4)$$

Здесь V_l – маска внимания для слоя l , W – матрица внимания, I – единичная матрица, которую необходимо прибавить к W , чтобы учесть соединения быстрого доступа между слоями.

Ниже Rollout будет означать то же, что Attention Rollout.

Обзор существующих решений

Для интерпретации нейронных сетей, классифицирующих гистологические снимки, существует большое количе-

Рис. 5. Примеры изображений.

Fig. 5. Examples of images.

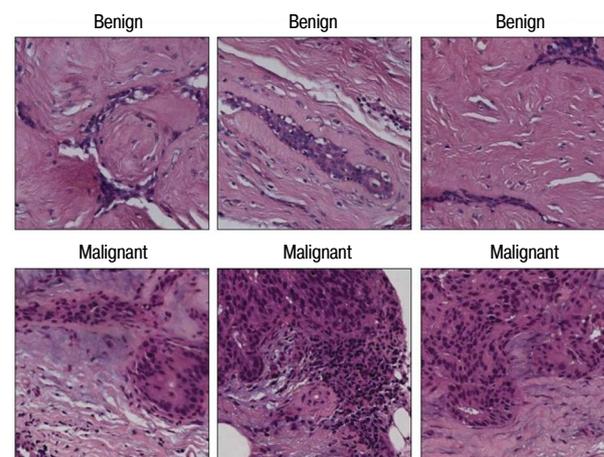
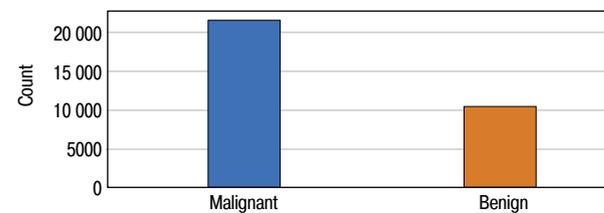


Рис. 6. Распределение данных по классам.

Fig. 6. Distribution of data by class.



ство различных методов. В данной работе рассматриваются только те из них, которые с помощью тепловых карт выделяют на входных изображениях области, в том или ином смысле повлиявшие на ответы обученных моделей. Напомним, что под входными изображениями подразумеваются небольшие поля зрения исходных снимков ткани.

Интерпретация сверточных сетей в задаче классификации гистологических снимков рака кожи

В статье [9] решается задача классификации образований на злокачественные – меланомы, и доброкачественные – невусы. В качестве набора данных использовались патчи размером 256×256 пикселей, полученные из целых слайдов. Для обучения выбраны модели Vgg19, состоящая из 19 сверточных слоев, и ResNet50, состоящая из 50 сверточных слоев и быстрых соединений. В ходе обучения достигнуты достаточно высокие значения метрики: AUC=0,98 для ResNet50, и AUC=0,95 для Vgg19.

Для интерпретации полученных результатов использовали метод Classification Activation Map – CAM (карта активаций классификации) [10]. CAM – это метод, который генерирует тепловую карту активации класса для обученной сверточной сети. Созданная тепловая карта представляет собой двумерную дробную сетку, связанную с определенной категорией выходных данных. Метод вычисляет, насколько важна каждая позиция входного изображения для конкретного класса. Например, для обученной нейронной сети, которая различает меланому и невус, для каждого входного изображения с помощью CAM-визуализации может быть сгенерирована тепловая карта, показывающая, насколько каждая часть изображения похожа на особенности меланомы.

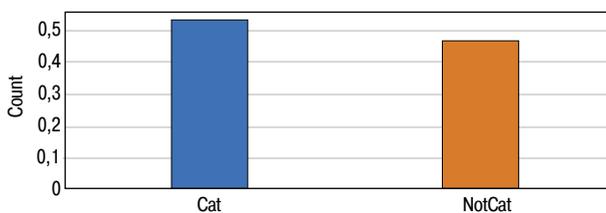
Рис. 7. Примеры изображений.

Fig. 7. Examples of images.



Рис. 8. Распределение данных по классам.

Fig. 8. Distribution of data by class.



В выводе статьи [9] сказано, что выделенные области внимания сетей почти пересекаются с областями внимания экспертов-морфологов, однако не приведено никаких численных результатов.

Описанное решение очень близко к нашему, здесь используются сверточная нейронная сеть ResNet и метод интерпретации CAM, который схож с методом GradCAM, но в отличие от него не вычисляет градиенты с нижних слоев. Другое отличие – в типе тканей: в приведенной статье используются ткани кожных покровов. В статье также нет численных результатов сравнения областей внимания сетей и экспертов.

Построение интерпретируемой модели для задачи классификации гистологических слайдов рака груди

В статье [11] описан метод интерпретации двух построенных на основе архитектуры AlexNet моделей. В качестве

Таблица 1. Значения метрик для ResNet18

Table 1. Metric values for ResNet18

Выборка	Accuracy	ROC AUC
Валидационная	0,9600	0,9936
Тестовая	0,9235	0,9931

Таблица 2. Значения метрик для ViT-B-16

Table 2. Metric values for ViT-B-16

Выборка	Accuracy	ROC AUC
Валидационная	0,9437	0,9858
Тестовая	0,9235	0,9790

данных используются целые гистологические слайды из набора TCGA-BRCA [12]. Решение состоит из двух этапов: на I этапе слайд разделяется на патчи меньшего размера (аналогично нашим полям зрения), из которых первая сверточная сеть выделяет наиболее важные, т.е. те, в которых содержатся признаки доброкачественных или злокачественных образований. Затем на отобранных патчах размером 224×224 обучается вторая сверточная сеть, которая определяет стадию заболевания. Первая сеть обучилась до точности примерно 0,82, вторая – до точности 0,45.

С помощью метода CAM [10] авторы генерируют тепловые маски для патчей, на которых обучалась сеть, и таким образом выделяют области наибольшего «интереса» модели. Из выделенных областей извлекаются 3 типа признаков: цвет, размер клеток и структура ткани. Результаты данного исследования показывают, что модели действительно «обращают внимание» на выделенные признаки, а значит, поддаются интерпретации.

Описанный метод, в отличие от нашего, автоматизирует отбор значимых полей зрения – из нашего набора данных уже исключены экспертом неинформативные изображения. Метод использует архитектуры исключительно на основе сверточных нейронных сетей. В данном исследовании также проводилась оценка согласованности с мнением экспертов, по результатам которой сделан вывод о частичном пересечении некоторых морфологических признаков.

Выводы

В найденных статьях на тему интерпретации нейронных сетей в задаче классификации гистологических снимков используются преимущественно сверточные сети и такие методы интерпретации, как CAM и GradCAM. В этих статьях не исследована интерпретируемость архитектур на основе

Рис. 9. Визуализация ResNet18+GradCAM и ViT-B-16+Rollout: a – пример 1; b – пример 2. Теплые цвета означают большее внимание сети к выделенной области, холодные – меньше.

Fig. 9. Visualization of ResNet18+GradCAM and ViT-B-16+Rollout: a – example 1; b – example 2. Warm colors indicate more network attention to the highlighted area, and cold colors indicate less attention.

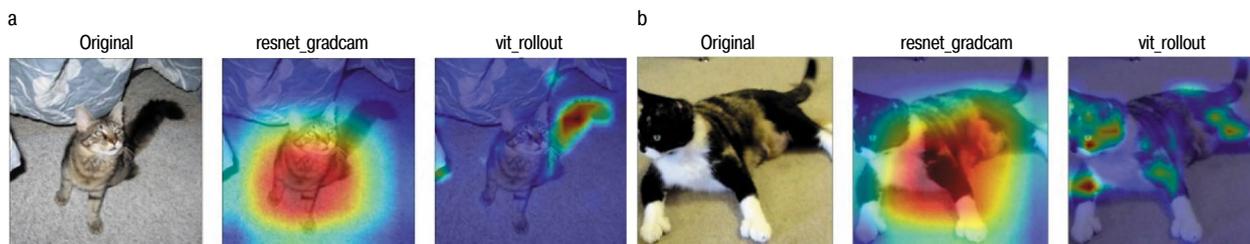


Рис. 10. Визуализация методов на гистологических снимках: *a* – класс Benign; sloU=0,1575; *b* – класс Malignant; sloU=0,4116.
Fig. 10. Visualization of methods on histological images: *a* – class: Benign; sloU=0.1575; *b* – class: Malignant; sloU=0.4116.

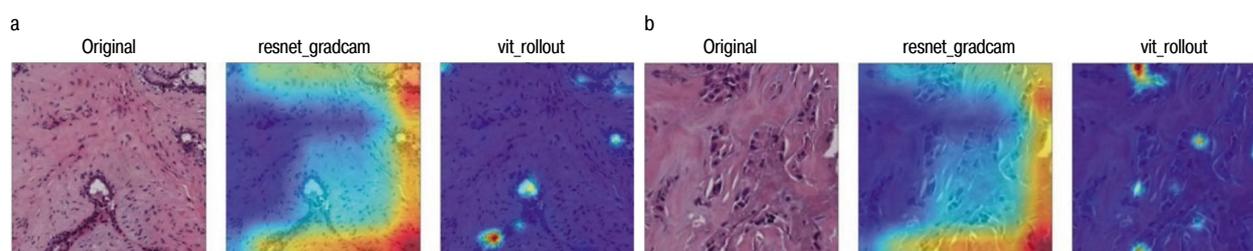
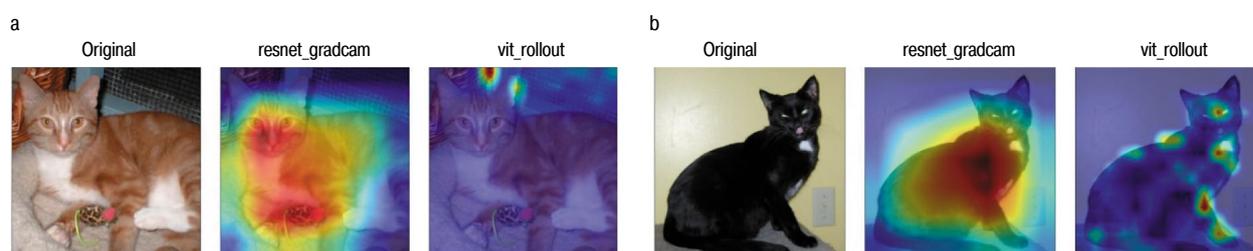


Рис. 11. Примеры значений функции sloU для изображений класса Cat.
Fig. 11. Examples of sloU function values for Cat class images.



трансформеров, а также отсутствуют численные результаты сравнения с мнением экспертов.

Результаты

Обзор набора данных

Данные для обучения взяты из первого российского набора данных гистологических изображений патологических процессов молочной железы [13]. Набор состоит из изображений небольших полей зрения – частей больших сканов образцов тканей (рис. 5). Для каждого изображения экспертами зафиксированы метки классов, к которым принадлежат соответствующие поля зрения.

В работе используются только те изображения, которые получены с помощью сканера с увеличением $\times 10$.

Набор содержит 32 260 изображений:

- 22 370 – размером 500×500 пикселей;
- 9890 – размером 300×300 пикселей.

Для обучения изображения приводились к одному размеру 256×256 .

В качестве классов для задачи классификации использовались метки категории «Dia2» из статьи [13]: «Benign» – доброкачественный участок, «InSitu» – неинвазивная опухоль, «Invasive» – инвазивная опухоль. Однако в силу вырожденности второго класса «InSitu» и «Invasive» объединены в один класс «Malignant» – злокачественный участок. Таким образом, поставлена задача бинарной классификации изображений на те, которые содержат признаки злокачественной опухоли, и те, которые не содержат такие признаки.

- Изображений класса «Benign» – 10 516.
- Изображений класса «Malignant» – 21 744

Заметим, что выборка не сбалансирована по классам (рис. 6).

Обучение моделей и визуализация их областей внимания на легко интерпретируемом наборе данных

Напомним, что эксперимент с набором простых для интерпретации данных решено провести, чтобы убедиться в правильности использования исследуемых методов.

Таблица 3. Значения метрик для ResNet18

Table 3. Metric values for ResNet18

Выборка	Accuracy	ROC AUC
Валидационная	0,9482	0,9874
Тестовая	0,8936	0,9919

Таблица 4. Значения метрик для ViT-B-16

Table 4. Metric values for ViT-B-16

Выборка	Accuracy	ROC AUC
Валидационная	0,8915	0,9628
Тестовая	0,8936	0,9628

Обзор вспомогательного набора данных

В качестве такого набора взяты изображения кошек из набора Cats vs Dogs [14] и изображения мест из набора Places [15], в которых нет кошек. Набор состоит из 23 272 картинок, принадлежащих к одному из двух классов:

- «NotCat» – на картинке отсутствует кот;
- «Cat» – на картинке присутствует кот.

Примеры картинок – на рис. 7.

Изображений класса «NotCat» – 10 867, изображений класса «Cat» – 12 405. Распределение по классам показано на рис. 8.

Таким образом, поставлена задача бинарной классификации, аналогичная задаче на гистологических снимках.

Выбор и обучение моделей. Визуализация

Для данной задачи выбраны непредобученные модели ResNet18 и ViT-B-16 (см. секции 1.3, 1.4). Веса инициализированы случайным образом. Подробнее о выборе моделей и обучении см. раздел «Описание практической части».

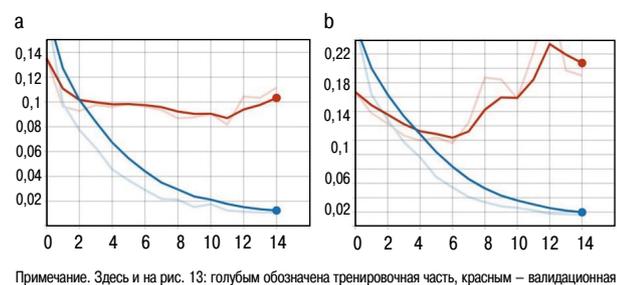
Данные разбиты на 3 части: тренировочная, валидационная и тестовая в соотношении 0,8:0,1:0,1 соответственно.

Метрики, достигнутые в ходе обучения моделей, приведены в табл. 1, 2.

Из табл. 1, 2 видно, что модели достигли достаточно высокого качества, ResNet18 достиг чуть более высоких значений

Рис. 12. Кривые обучения моделей на простом наборе данных: а – ResNet18; б – ViT-B-16.

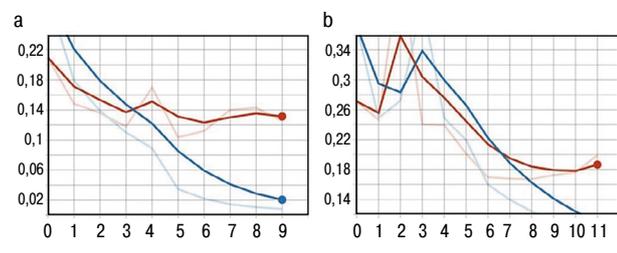
Fig. 12. Model training curves on a simple dataset: а – ResNet18; б – ViT-B-16.



Примечание. Здесь и на рис. 13: голубым обозначена тренировочная часть, красным – валидационная.

Рис. 13. Кривые обучения моделей на гистологическом наборе данных: а – ResNet18; б – ViT-B-16.

Fig. 13. Model training curves on histological dataset: а – ResNet18; б – ViT-B-16.



метрик, чем ViT-B-16, но разница незначительная. Подробнее о подборе гиперпараметров и версий моделей, а также их обучении см. раздел «Описание практической части».

Для визуализации выбраны методы GradCAM и Rollout (см. секции 1.5.1, 1.5.2).

Из примеров (рис. 9) видно, что ResNet18+GradCAM склонен выделять объект целиком, а ViT-B-16+Rollout делает акцент на деталях искомого объекта.

Обучение моделей на гистологических изображениях.

Визуализация результатов

Результаты обучения моделей ResNet18 и ViT-B-16 на наборе гистологических изображений приведены в табл. 3, 4.

Из табл. 3, 4 видно, что модели также достигли неплохого качества, однако оно ниже, чем у тех же моделей на простом наборе данных. Это можно связать с большей зашумленностью гистологических данных.

Пример на рис. 10 аналогично показывает, что ViT-B-16 больше сосредоточен на небольших деталях изображения, тогда как ResNet18 «ищет» объект целиком.

Оценка результатов визуализации

Оценка полученных результатов в нашей работе делится на две части: сравнение карт внимания от ResNet18 и ViT-B-16 между собой, а также оценка согласованности с интерпретацией независимых экспертов.

Сравнение карт внимания

Для реализации сравнения карт внимания используется функция sIoU [16] (5):

$$sIoU(A^1, A^2) = \frac{\sum_{ij} \min(A_{ij}^1, A_{ij}^2)}{\sum_{ij} (A_{ij}^1 + A_{ij}^2)}$$

(5)

Здесь A^1 и A^2 – маски, которые планируется сравнить. Значения функции лежат в диапазоне $[0, 1]$, чем меньше пересечение высоких значений масок, тем ниже значение функции.

Использование этой функции обосновывается тем, что поставлена задача получить численную оценку согласованности методов между собой. Высокая согласованность могла бы помочь в поиске общих паттернов в изображениях или других целях дальнейших исследований. Привычным способом сравнения выделенных областей в машинном обучении является функция IoU – Intersection over Union, которая обычно используется в задачах детекции в качестве метрики. Однако эта функция предназначена только для бинарных масок. Поэтому выбрана ее версия, адаптированная для небинарных карт, – sIoU. Примеры распределения значений функции sIoU приведены на рис. 11.

Значение sIoU посчитано для 200 картинок из тестовой выборки простого набора данных и 200 для гистологического датасета. На первом наборе среднее значение функции составило 0,33. На втором наборе – 0,21. Эти значения подтверждают наше предположение о том, что методы плохо согласованы между собой. Причем на гистологических изображениях разница усиливается.

Экспертная оценка

Оценка полученных результатов проводилась экспертом при помощи инструмента Label Studio. Создано 2 проекта: ViT_Malignant и ResNet_Malignant – названия составлены из модели и класса, который она предсказала для изображения. В каждом проекте содержится 100 пар изображений: оригинал и изображение с наложенной маской. Для каждой пары картинок эксперту предлагалось выбрать один наиболее подходящий, по его мнению, ответ – «да» или «нет» – на вопрос «Соответствует ли большинство выделенных областей классу Malignant?».

Доля ответов «да» для категории ResNet_Malignant – 0,56; для ViT_Malignant – 1,0.

Аналогично проведена оценка визуализации на простом датасете, для категории ResNet_Cat получено 0,98 положительного ответа, для ViT_Cat – 0,72.

Заметим, что на наборе изображений класса Cat доля положительных ответов для ResNet18 больше, чем для ViT-B-16. Это означает, что области наибольшего внимания человека больше пересекаются с областями внимания ResNet18. Однако для гистологических снимков наблюдается противоположная картина: ViT-B-16 дает наиболее близкие к восприятию эксперта результаты.

Описание практической части

Практическая часть реализована на языке Python с помощью jupyter notebook.

Выбор версий моделей, обучение и подбор гиперпараметров

В ходе эксперимента обучены сверточные модели ResNet18, ResNet34, ResNet50. Использование более глубоких архитектур, чем ResNet18, не дало улучшения в качестве, поэтому решено оставить наименее глубокую версию.

Аналогично из семейства архитектур ViT-B-16, ViT-B-32, ViT-L-16, ViT-L-32, которые отличаются глубиной и количеством голов внимания, выбрана архитектура ViT-B-16, так как более глубокие не давали явного улучшения качества.

В качестве финального слоя модели выбран полносвязный слой с 1 выходом, из которого получается величина вероятности присутствия объекта на входном изображении.

Модели обучались на тренировочной части набора данных. Во время обучения после завершения каждой эпохи

сохранялись значения лосса и некоторых метрик с помощью инструмента tensorboard [17]. На рис. 12, 13 приведены кривые обучения моделей.

Для ResNet18 на простом датасете выбрана 11-я эпоха, для ViT-B-16 – 6-я эпоха. На гистологическом наборе данных для ResNet18 на простом датасете выбрана 5-я эпоха, для ViT-B-16 – 6-я эпоха. Выбор эпох осуществлялся по кривой обучения на валидационной части набора данных: бралась низшая точка, так как далее модель переобучается.

Графики обучения моделей на простом наборе данных.

Реализация методов

Модели и инструменты их обучения реализованы с помощью библиотеки Pytorch. Для обучения моделей использовались следующие функции и объекты:

- ImageDataset – класс датасета, унаследованный от Dataset из библиотеки torch.utils.data, предназначенный для работы с гистологическими изображениями;
- CatsDataset – класс датасета для работы с изображениями из простого набора данных;
- init_weights – функция для инициализации весов моделей перед обучением. В данной функции использовался метод torch.nn.init.xavier_uniform;
- tensorboard [17] – инструмент для логирования промежуточных результатов (метрики, функции потерь) во время обучения;
- BCEWithLogitsLoss – функция из модуля torch.nn для расчета функции потерь;
- optim.Adam – использовался в качестве оптимизатора при обучении.

Обучение проводилось на GPU – NVIDIA Corporation GP104.

Для реализации методов интерпретации использовались следующие модули:

- pytorch_gradcam_master, взятый из репозитория [18];
- vit_rollout, взятый из репозитория [19].

Заключение

В целях исследования проблемы интерпретации методов глубокого обучения на медицинских данных в статье проведены эксперименты с двумя различными архитектурами: сверточной сетью ResNet18 и сетью с механизмом внимания ViT-B-16. Результаты обученных моделей визуализированы с помощью методов GradCAM и Attention Rollout соответственно. Сначала эксперименты проведены на простом для интерпретации наборе данных с целью убедиться в правильности их использования. Затем методы применены к набору гистологических изображений. В результате получены наборы изображений с тепловыми картами, которые сравнены между собой при помощи функции sIoU, чтобы узнать, насколько согласованы методы между собой. По результатам сравнения сделан вывод, что на обоих наборах данных области внимания ResNet18 и ViT-B-16 имеют пересечения, но сильно различаются по объему выделенных участков. Далее проведена экспертная оценка исследуемых методов интерпретации, которая показала, что на простых для понимания снимках (изображениях котиков) сверточная сеть больше согласована с восприятием человека. А на гистологических изображениях – наоборот, ViT-B-16 дал сильно более близкие к восприятию эксперта результаты.

Разницу между картами двух методов можно объяснить склонностью GradCAM для ResNet выделять объекты целиком, тогда как Attention Rollout для ViT, как правило, выделяет небольшие детали объекта. Первый подход лучше работает на привычных человеку изображениях, однако для

интерпретации в задаче классификации гистологических снимков больше подходит второй.

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. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение №075-15-2022-294 от 15 апреля 2022 г.).

Funding source. This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, agreement №075-15-2022-294 dated 15 April 2022.

Литература/References

1. Hou L, Samaras D, Kurc TM, et al. Patch-based convolutional neural network for whole slide tissue image classification. *arXiv*. 2016;1504.07947.
2. O'Shea K, Nash R. An introduction to convolutional neural networks. *arXiv*. 2015;1511.08458.
3. ROBINVC. Popular ML/NN/CNN/RNN Model code snippets. Available at: <https://www.kaggle.com/code/nsff591/popular-ml-nn-cnn-rnn-model-code-snippets/notebook>. Accessed: 9.11.2022.
4. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. *arXiv*. 2015;1512.03385.
5. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention is all you need. *arXiv*. 2017;1706.03762.
6. Dosovitskiy A, Beyer L, Kolesnikov A, et al. An image is worth 16x16 words: Transformers for image recognition at scale. *arXiv*. 2021;2010.11929.
7. Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, et al. Grad-cam: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. *arXiv*. 2019;1610.02391.
8. Abnar S, Zuidema W. Quantifying attention flow in transformers. *arXiv*. 2020;2005.00928.
9. Xie P, Zuo K, Zhang Y, et al. Interpretable classification from skin cancer histology slides using deep learning: A retrospective multicenter study. *arXiv*. 2019;1904.06156.
10. Zhou B, Khosla A, Lapedriza A, et al. Learning deep features for discriminative localization. *arXiv*. 2015;1512.04150.
11. Srivastava A, Kulkarni C, Huang K, et al. Imitating pathologist based assessment with interpretable and context based neural network modeling of histology images. *Biomed Inform Insights*. 2018;10:1178222618807481.
12. Thennavan A, Beca F, Xia Y, et al. Molecular analysis of TCGA breast cancer histologic types. *Cell Genom*. 2021;1(3):100067.
13. Борбат А.М., Лищук С.В. Первый российский набор данных гистологических изображений патологических процессов молочной железы. *Врач и информационные технологии*. 2020;3:25-30 [Borbat AM, Lishchuk SV. The first russian breast pathology histologic images data set. *Vrach i informatsionnie tekhnologii*. 2020;3:25-30 (in Russian)].
14. Golle P. Machine learning attacks against the Asirra CAPTCHA. Proceedings of the 15th ACM conference on Computer and communications security. 2008:535-42.

-
15. Bitton A, Esling P. ATIAM 2018-ML Project Regularized auto-encoders (VAE/WAEs) applied to latent audio synthesis. Available at: https://esling.github.io/documents/mlProj_bitton.pdf. Accessed: 9.11.2022.
16. Wang L, Wu Z, Karanam S, et al. Reducing visual confusion with discriminative attention. *arXiv*. 2019;1811.07484.
17. Abadi M, Agarwal A, Barham P, et al. TensorFlow: Large-scale machine learning on heterogeneous systems. *arXiv*. 2016;1603.04467.
18. Gildenblat J. Class Activation Map methods implemented in Pytorch. Available at: <https://github.com/jacobgil/pytorch-grad-cam>. Accessed: 9.11.2022.
19. Gildenblat J. Explainability for Vision Transformers (in PyTorch). Available at: <https://github.com/jacobgil/vit-explain>. Accessed: 9.11.2022.
-

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022

ВПЧ-ассоциированный цервицит

М.В. Андреева ✉, К.И. Захарова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия

Аннотация

Воспалительные заболевания шейки матки (ШМ), ассоциированные с папилломавирусной инфекцией, являются значимой составляющей структуры воспалительных заболеваний органов малого таза и имеют место в формировании различных степеней дисплазий и рака ШМ. В России за последние 15 лет отмечается увеличение доли запущенных случаев рака ШМ. В настоящее время тактика ведения и лечения при выявлении цервицита, ассоциированного с вирусом папилломы человека (ВПЧ), и интраэпителиальной дисплазии ШМ любой степени различна и варьируется от наблюдения, с применением ВПЧ-тестирования и цитологического контроля, до эксцизии и конизации ШМ. Состояние иммунного статуса определяет течение папилломавирусной инфекции, которая может быть временной, латентной или стойкой. В большинстве случаев (70–80%) происходит спонтанная элиминация ВПЧ. Обнаружение ДНК ВПЧ и отсутствие клинических и морфологических изменений указывают на скрытое течение заболевания. Именно комплексное использование результатов клинических данных, морфологических и молекулярно-биологических исследований наиболее перспективно в выявлении очень ранних прогностических маркеров злокачественной патологии ШМ. Это является основанием для дальнейшего поиска патогенетических маркеров прогрессирования предраковых процессов ШМ.

Ключевые слова: цервицит, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, рак шейки матки

Для цитирования: Андреева М.В., Захарова К.И. ВПЧ-ассоциированный цервицит. Гинекология. 2022;24(6):539–542. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201957

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

BEST PRACTICE

HPV-associated cervicitis

Margarita V. Andreeva ✉, Kristina I. Zakharova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract

Cervical inflammatory disease associated with papillomavirus infection is one of the most common inflammatory diseases of the pelvic organs and plays a role in developing cervical dysplasia and cancer. Over the past 15 years, Russia has seen an increase in the proportion of neglected cervical cancer cases. Currently, the management and treatment strategy for cervicitis associated with human papillomavirus (HPV) and cervical intraepithelial dysplasia ranges from monitoring with HPV testing and cytological control to excision and cervical conization. The immune status determines the course of the papillomavirus infection, which may be transient, latent, or persistent. In most cases (70–80%), HPV is eliminated spontaneously. The detection of HPV DNA with clinical and morphological changes indicates a latent course of the disease. The complex use of clinical data and morphological and molecular biological studies results is most promising in identifying early prognostic markers of cervical malignancy. It is the basis for further search for cervical precancer progression pathogenetic markers.

Keywords: cervicitis, cervical intraepithelial neoplasia, human papilloma virus, cervical cancer

For citation: Andreeva MV, Zakharova KI. HPV-associated cervicitis. Gynecology. 2022;24(6):539–542. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.201957

Воспалительные заболевания органов малого таза играют значительную роль в структуре гинекологических заболеваний и являются частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин [1]. Среди всех этих заболеваний наиболее важное положение занимают воспалительные процессы шейки матки (ШМ) – цервициты. Высокая распространенность экзо- и эндоцервицитов часто связана с бессимптомностью течения заболевания [2]. Хронический цервицит (ХЦ) может стать причиной не только бесплодия, внутриутробного инфицирования плода во время беременности, послеродовых воспалительных осложнений, невынашивания беременности, преждевременных родов, но и причиной интраэпителиальной дисплазии ШМ, а также рака ШМ (РШМ) [3]. По эпидемиологическим данным, практически 100% заболеваний РШМ связано с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) [4]. Актуальность

проблемы лечения и профилактики заболеваний ШМ, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), обусловлена прежде всего способностью вируса инициировать злокачественную трансформацию. ПВИ является наиболее распространенным инфекционным заболеванием, передающимся половым путем (ИППП). Так, более 54% сексуально активного населения в течение жизни инфицируются ВПЧ [4]. Именно поэтому вопросу заболеваемости цервицитами, ассоциированными с ВПЧ [5], в последние годы уделяется огромное внимание во многих странах мира. В Российской Федерации заболеваемость инвазивным РШМ значительно выше, чем в странах, где система цитологического скрининга налажена давно и четко функционирует [6]. Цитологический скрининг представляет собой вариант вторичной профилактики инвазивного РШМ [7]. Из этого следует, что выявление патологии ШМ определяется полнотой охвата

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Андреева Маргарита Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: vaa1947@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2111-0351

Захарова Кристина Игоревна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: kristinaigorevna2710@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7952-8961

✉ Margarita V. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: vaa1947@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2111-0351

Kristina I. Zakharova – Graduate Student, Volgograd State Medical University. E-mail: kristinaigorevna2710@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-7952-8961

населения профилактическими осмотрами и цитологическим скринингом [8].

Изначально развитие воспаления ШМ обусловлено условно-патогенными аэробными и анаэробными возбудителями, грибами рода *Candida* spp., ИППП [9]. Участие в воспалительном процессе разных инфекционных агентов может привести к хроническому рецидивирующему течению цервицитов. Так, по результатам исследования J. Vuun и соавт. (2018 г.) [10], морфологическое исследование биоптатов ШМ 613 женщин выявило неспецифический ХЦ у 547 (89,2%) [10]. Г.Р. Байрамова и соавт. в своей работе (2019 г.) [11] отметили, что при длительной воспалительной альтерации, спровоцированной рецидивным течением вульвовагинального кандидоза, у 50,6% пациенток развиваются дистрофические изменения эпителия ШМ, диагностируемые как ХЦ [11].

ВПЧ имеет около 100 серотипов и выявляется более чем в 95% случаев предраковых поражений: 75% случаев плоскоклеточных раков и 94% – аденокарцином ШМ [12]. Серотипы ВПЧ по частоте и значимости в связи с развитием предраковых поражений ШМ разделяют на серотипы высокого и низкого онкогенного риска. В результате включения вирусной ДНК в геном клетки-хозяина происходит частичная потеря вирусного генетического материала, но с обязательным сохранением онкогенов E6 и E7 [13]. Существует киназа E2F, которая обеспечивает прохождение клетки из G1- в S-фазу клеточного цикла. В норме данный фермент неактивен и находится в лигированном состоянии с белком – супрессором ретинобластомы (Rb) [13]. Вирусные онкобелки, продуцируемые генами E6 и E7, являются ключевыми факторами развития патологических процессов в клетках, инфицированных ВПЧ. E6 и E7 способны играть важную роль в регуляции пролиферации, апоптоза и других процессов, опосредующих канцерогенез (неоангиогенез, инвазия, воспаление) [14, 15]. Онкобелки E6 и E7 взаимодействуют с генами-супрессорами опухолевого роста p53 и pRB с последующей их инактивацией. Белок E7 ВПЧ при взаимодействии с продуктом гена ретинобластомы приводит к разъединению комплекса E2F-Rb. Надзор за разобщением комплекса E2F-Rb осуществляет белок p16ink4a, не допуская чрезмерной пролиферации клетки, что ведет к постоянному его синтезу. Белок p16ink4a появляется в результате метилирования генов-супрессоров и является отражением генетической нестабильности, что в свою очередь предшествует онкогенной трансформации [16]. Сверхэкспрессия p16ink4a и его аккумуляция в цитоплазме позволяют выявить предраковые состояния и начальные формы РШМ, которые верифицировать другим способом зачастую невозможно [17]. Важным канцерогенным эффектом белков E6 и E7 является инициация генетической нестабильности, причем не только за счет мутаций, но и «эпимутаций», т.е. эпигенетических модификаций генов, приводящих к изменению функционирования генов, задействованных в канцерогенезе [18].

У основной части населения появление ВПЧ-инфекции приходится на последующие несколько лет после первого полового контакта [19], а средний возраст сексуального дебюта у девушек составляет 16 лет. Следует учитывать и то, что наличие барьерного метода контрацепции приходится лишь на 35% сексуально активных женщин. Кроме того, 80–90% случаев инфицирования являются транзитными и не обнаруживаются уже через 1–2 года [19]. Те женщины, у которых ПВИ становится персистирующей, подвергаются риску развития предраковых и раковых заболеваний ШМ. У 94,9% женщин с ИППП выявляется ДНК ВПЧ [20]. Проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоцииро-

ванных с ВПЧ, актуальна в связи с колоссальным ростом заболеваемости, резкой контагиозностью и высоким онкогенным действием возбудителя в различных возрастных группах. Частота инфицирования ВПЧ среди 16–29-летних составляет 45–81% [21], но эти цифры не включают субклинические и латентные формы инфекции. Субклинические формы – плоские кондиломы, вирусные цервициты и вагиниты – самая распространенная причина частых обращений к гинекологу с жалобами на дискомфорт в области половых органов, зуд, жжение во влагалище, обильные выделения из половых путей. В большинстве случаев у таких пациенток возникают обострения клинических симптомов цервицита перед каждой менструацией [22]. Латентное течение ПВИ проходит без клинических и морфологических изменений тканей ШМ. У 5–15% пациенток ВПЧ вызывает хроническое воспаление ШМ (ВПЧ-ассоциированный цервицит), реже – вульвы и влагалища. Наиболее часто неблагоприятное течение и исход ПВИ ШМ отмечаются среди женщин с ассоциацией вирусно-бактериальной, вирусно-грибковой инфекцией нижнего отдела генитального тракта. Кроме того, данные ассоциации приводят к затяжному течению заболевания с многочисленными рецидивами. Таким образом, хронические экзо- и эндоцервициты, высокая распространенность ПВИ создают предпосылки для формирования предраковых заболеваний ШМ [23].

ВПЧ является доказанным экзогенным этиопатогенетическим фактором в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), а у 15–20% – РШМ, поэтому Международное общество по папилломавирусной инфекции (2017 г.) [24] рассматривает ВПЧ-ассоциированный цервицит как первичный маркер предракового состояния. Частота прогрессии CIN в более высокую степень или инвазивный рак колеблется в широких пределах – от 1,4 до 60%. В настоящее время не существует ни одного метода прогнозирования течения и предиктора длительности CIN у конкретной пациентки. Поэтому терапевтическая тактика должна быть адекватна с самых ранних этапов развития патологии.

По мнению ряда исследователей, ДНК ВПЧ убиквитарная и распространена повсеместно. Вероятность ее выявления в женских гениталиях достаточно высока. Даже ВПЧ высокого канцерогенного риска обычно вызывают умеренные переходящие цитологические изменения и редко ведут к CIN высокой степени или инвазивному раку [25]. Подобная научная дискуссия привела к проблеме отсутствия унифицированного подхода к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных цервицитов в нашей стране.

Практикующие врачи определяют тактику ведения таких пациенток, основываясь на личных предпочтениях, выбирая между длительным консервативным лечением и хирургической агрессией. В обоих случаях велик процент тактических ошибок из-за отсутствия новых диагностических технологий и недостаточной эффективности методов выявления цервикальной патологии.

Подобные ошибки в первом случае зачастую влекут прогрессирование, осложнение процесса, возникновение онкологической ятрогенной патологии либо при чрезмерной онконастороженности врача приводят к неоправданному радикализму и трудностям в осуществлении репродуктивного потенциала пациенток.

В идеале скрининговые мероприятия должны наиболее точно и эффективно выявлять женщин с предраковыми поражениями ШМ для возможности проведения ранних вмешательств и предупреждения развития инвазивного рака. На самом деле полезным в отношении профилактики РШМ будет такой скрининг, содержание и временные интервалы

которого приведут к наименьшему риску развития этой патологии до следующего визита к врачу [26].

Необходимо применять и профилактические меры, так как ПВИ – вакциноуправляемая инфекция. В РФ вакцинация против ВПЧ-инфекции осуществляется, но не входит в Национальный календарь прививок. Возлагаются большие надежды со стороны ученых, что в перспективе благодаря повсеместному вакцинированию против ПВИ за счет государства изменится картина заболеваемости ВПЧ-ассоциированных цервицитов и РШМ [27, 28].

В последние годы в научных публикациях все чаще встречаются выводы о необходимости дифференцированного подхода к ведению пациенток с заболеваниями ШМ, ассоциированными с ВПЧ [29]. В настоящее время скрининговые рекомендации основаны на стратегиях, зависящих от возраста, которые и определяют дифференцированный подход к выбору клинической тактики. Они включают в себя систематизацию подхода как к использованию цитологических тестов и ВПЧ-тестированию, так и к последующему ведению пациенток: установлению временных интервалов до следующих скринингов, ведению пациенток с положительными результатами скрининга, установлению необходимого периода наблюдений для возможности снятия больных с учета по высокому риску развития РШМ, определению возраста, в котором женщины не нуждаются в обследовании, определению стратегии ведения пациенток после осуществления хирургического лечения неопластического процесса ШМ [30]. При ВПЧ-ассоциированном цервиците целесообразно осуществление комплексного исследования микробиоценоза влагалища методом полимеразной цепной реакции в реальном времени для выявления вирусных инфекций, а также бактериоскопического исследования вагинального мазка для диагностики сопутствующих бактериальных инфекций. Лечение пациенток с ВПЧ-инфекцией должно быть подчинено основным принципам терапии инфекционных больных. Оно должно быть комплексным, этиологическим, патогенетическим, симптоматическим, обоснованным и дифференцированным в соответствии с видом инфекции. В случае выявления сопутствующих генитальных инфекций и нарушения микробиоценоза влагалища необходимо проведение этиотропной терапии согласно клиническим рекомендациям.

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. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 2018;3:64-9 [Aksel EM, Vinogradova NN. Statistics of gynecological malignancies. *Onkoginekologiya*. 2018;3:64-9 (in Russian)].
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the WORLD. Summary Report 17 June 2019. Available at: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>. Accessed: 20.01.2021.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
4. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак шейки матки. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Ссылка активна на 06.05.2021 [Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia. Virus papillomy cheloveka (VPCh) i rak sheiki matki. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Accessed: 06.05.2021 (in Russian)].
5. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки. *Гинекология*. 2018;20(5):27-32 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia. *Gynecology*. 2018;20(5):27-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_2018.5.27-32
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniu Rossii v 2019 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. PA Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020 (in Russian)].
7. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Филатова Г.А. Вирус папилломы человека: от понимания иммунопатогенеза к рациональной тактике ведения. *Гинекология*. 2018;20(3):5-11 [Tikhomirov AL, Sarsaniya SI, Filatova GA. Human papilloma virus: from understanding of immunopathogenesis to rational tactics of management. *Gynecology*. 2018;20(3):5-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/2079-5696_2018.3.5-11
8. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Буян М.С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области. *Акушерство и гинекология*. 2018;3:102-8 [Klinyshkova TV, Turchaninov DV, Buyan MS. Epidemiologicheskie aspekty raka sheiki matki v Omskoi oblasti. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;3:102-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.3.102-108
9. Доброхотова Ю.Э. Имеют ли значение бактериальные инфекции, передающиеся половым путем, в генезе неопластического процесса шейки матки? *РМЖ*. 2018;26(2-1):19-22 [Dobrokhotova YuE. Do sexually transmitted bacterial infections matter in genesis of neoplastic process of the uterine cervix? *RMZh*. 2018;26(2-1):19-22 (in Russian)].
10. Byun JM, Jeong DH, Kim YN, et al. Persistent HPV-16 infection leads to recurrence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(51):e13606. DOI:10.1097/MD.00000000000013606
11. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С., и др. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру*. 2019;11(166):61-7 [Bairamova GR, Baranov II, Ezhova LS, et al. Squamous intraepithelial cervix lesions: possible early diagnostics and management. *Doktor.ru*. 2019;11(166):61-7 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67
12. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735-45. DOI:10.1002/ijc.31261

13. Peeters E, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(3):169-80. DOI:10.1002/cncy.22103
14. Benevolo M, Allia E, Gustinucci D, et al. Interobserver reproducibility of cytologic p16INK4a/Ki-67 dual immunostaining in human papillomavirus-positive women. *Cancer Cytopathol.* 2017;125(3):212-20. DOI:10.1002/cncy.21800
15. Wentzensen N, Clarke MA, Bremer R, et al. Clinical Evaluation of Human Papillomavirus Screening With p16/Ki-67 Dual Stain Triage in a Large Organized Cervical Cancer Screening Program. *JAMA Intern Med.* 2019;179(7):881-8. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.0306
16. Areán-Cuns C, Mercado-Gutiérrez M, Paniello-Alastruey I, et al. Dual staining for p16/Ki67 is a more specific test than cytology for triage of HPV-positive women. *Virchows Arch.* 2018;473(5):599-606. DOI:10.1007/s00428-018-2432-z
17. Клинышкова Т.В., Карагюк Т.И., Мозговой С.И., Притыкина Т.В. Особенности экспрессии p16ink4a и метаболитов эстрадиола при ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных поражениях шейки матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2011;10(2):45-9 [Klinyshkova TV, Karatiuk TI, Mozgovoi SI, Pritykina TV. Osobennosti ekspressii p16ink4a i metabolitov estradiola pri VPCh- assotsirovannykh ploskokletochnykh porazheniiakh sheiki matki. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2011;10(2):45-9 (in Russian)].
18. Clarke MA, Cheung LC, Castle PE, et al. Five-Year Risk of Cervical Precancer Following p16/Ki-67 Dual-Stain Triage of HPV-Positive Women. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):181-6. DOI:10.1001/jamaoncol
19. Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения. *Гинекология.* 2019;21(3):6-8 [Prilepskaya VN. HPV-associated cervical diseases: screening, methods of examination, principles of treatment. *Gynecology.* 2019;21(3):6-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.3.190595
20. Bordignon V, Di Domenico EG, Trento E, et al. How Human Papillomavirus Replication and Immune Evasion Strategies Take Advantage of the Host DNA Damage Repair Machinery. *Viruses.* 2017;9(12):390. DOI:10.3390/v9120390
21. 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 [Zlokachestvennyie novoobrazovaniia v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNIOI im. PA Gertsena – filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii, 2018 (in Russian)].
22. Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2018;7:103-97 [Kononova IN, Kareva EN. Lokal'naiia antibakterial'naiia terapiia pri kompleksnom lechenii patsientok s zabolevaniiami sheiki matki, assotsirovannymi s virusom papillomy cheloveka. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;7:103-97 (in Russian)].
23. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017 [Korolenkova LI. Tservikal'nyie intraepitelial'nyie neoplazii i ranniie formy raka sheiki matki: kliniko-morfologicheskaiia kontseptsiiia tservikal'nogo kantserogeneza. Moscow, 2017 (in Russian)].
24. International Papillomavirus Society (IPVS). Available at: <http://ipvsoc.org/>. Accessed: 05.07.2017.
25. Moscicki AB, Karalius B, Tassiopoulos K, et al. Human Papillomavirus Antibody Levels and Quadrivalent Vaccine Clinical Effectiveness in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected and Exposed, Uninfected Youth. *Clin Infect Dis.* 2019;69(7):1183.
26. Кононова И.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: прогнозирование, лечение, реабилитация: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2017 [Kononova IN. Tservikal'nie intraepitelial'nie neoplazii: prognozirovanie, lechenie, reabilitatsiia: avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. Cheliabinsk, 2017 (in Russian)].
27. Drolet M, Bénard É, Pérez N, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497-509.
28. Freedman M, Kroger A, Hunter P, et al. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med.* 2020;172(5):337-47.
29. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Бебнева Т.Н. Борьба с ВПЧ: многие границы единой задачи. *StatusPraesens.* 2018; с. 12 [Radzinskii VE, Ordians IM, Bebneva TN. Bor'ba s VPCh: mnogie granitsy edinoin zadachi. *StatusPraesens.* 2018; p. 12 (in Russian)].
30. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1665-79. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30700-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.04.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU

Принципы «Fast-track хирургии» в лечении миомы матки гигантских размеров. Клинический случай

И.А. Лапина^{✉1}, А.Г. Тян², Ю.Э. Доброхотова¹, В.М. Гомзикова¹, Ю.А. Сорокин³, В.В. Таранов¹, А.А. Малахова¹, Т.Г. Чирвон¹, В.А. Гудебская², С.В. Фирстова², А.А. Затеева¹

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

²ОА ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Красной Пресне, Москва, Россия;

³ОА ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке, Москва, Россия

Аннотация

В статье поднимается вопрос лечения миомы матки, который продолжает оставаться актуальным в настоящее время. По данным многочисленных исследований, около 70% женщин в возрасте до 50 лет имеют миому матки, которая является наиболее распространенной патологией среди женщин перименопаузального периода. Распространенность гигантских форм не так высока и составляет менее 5% всех случаев, особенно в условиях ранней диагностики заболевания. Объем и тактика хирургического вмешательства в таких случаях индивидуальны и зависят от различных факторов: размер, локализация узлов, репродуктивные планы женщины. В приведенных клинических случаях представлены принципы ведения пациенток с миомой матки гигантских размеров согласно мультимодальным принципам «fast-track хирургии» в современном гинекологическом стационаре. Нами описаны основные подходы в диагностике, предоперационной подготовке, особенности оперативного вмешательства и последующего восстановления с целью снижения частоты осложнений, длительности стационарного лечения и послеоперационной реабилитации при лечении миомы матки гигантских размеров.

Ключевые слова: миома матки гигантских размеров, принципы fast-track

Для цитирования: Лапина И.А., Тян А.Г., Доброхотова Ю.Э., Гомзикова В.М., Сорокин Ю.А., Таранов В.В., Малахова А.А., Чирвон Т.Г., Гудебская В.А., Фирстова С.В., Затеева А.А. Принципы «Fast-track хирургии» в лечении миомы матки гигантских размеров. Клинический случай. Гинекология. 2022;24(6):543–548. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202027

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Principles of fast-track surgery in the treatment of giant uterine fibroids: a clinical case

Irina A. Lapina^{✉1}, Anatoly G. Tyan², Yulia E. Dobrokhotova¹, Valeriia M. Gomzikova¹, Yury A. Sorokin³, Vladislav V. Taranov¹, Anastasiya A. Malakhova¹, Tatiana G. Chirvon¹, Victoria A. Gudebskaia², Svetlana V. Firstova², Anastasia A. Zateeva¹

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

²Medsi Clinical Diagnostic Center on Krasnaya Presnya, Moscow, Russia;

³Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka, Moscow, Russia

Abstract

The article addresses the treatment of uterine fibroids, which is still relevant. According to numerous studies, about 70% of females under 50 have uterine fibroids, the most common condition among perimenopausal women. The prevalence of giant forms is not high and accounts for less than 5% of all cases, especially at early diagnosis. The surgical strategy in such cases is individual and depends on many factors: size, location of nodes, and women's reproduction plans. In these clinical cases, the management of patients with giant uterine fibroids is presented according to the multimodal principles of fast-track surgery in a modern gynecological hospital. We described the main approaches in diagnosis, preoperative preparation, surgery features, and subsequent recovery to reduce the complication rate, the duration of inpatient treatment, and postoperative rehabilitation in the treatment of giant uterine fibroids.

Keywords: giant uterine fibroids, fast-track surgery principles

For citation: Lapina IA, Tyan AG, Dobrokhotova YuE, Gomzikova VM, Sorokin YuA, Taranov VV, Malakhova AA, Chirvon TG, Gudebskaia VA, Firstova SV, Zateeva AA. Principles of fast-track surgery in the treatment of giant uterine fibroids: a clinical case. Gynecology. 2022;24(6):543–548. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202027

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лапина Ирина Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Тян Анатолий Геннадьевич – канд. мед. наук, рук. Центра женского здоровья АО ГК «Медси», КДЦ на Красной Пресне. E-mail: doctortyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1659-4256

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Гомзикова Валерия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: gomaval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

[✉]Irina A. Lapina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Anatoly G. Tyan – Cand. Sci. (Med.), Medsi Clinical Diagnostic Center on Krasnaya Presnya. E-mail: doctortyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1659-4256

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Valeriia M. Gomzikova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: gomaval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

Введение

Согласно данным мировой литературы в структуре гинекологической патологии миома матки занимает 2-е место после воспалительных заболеваний [1, 2, 3]. Наиболее часто миома обнаруживается в возрасте от 35 до 55 лет (90% от общего числа данной патологии), а пик морбидности приходится на период менопаузы [4]. Около 70% женщин в возрасте до 50 лет сталкиваются с данной проблемой [4, 5]. Стоит отметить, что важную роль играют ассоциированные с миомой симптомы, значительно ухудшающие качество жизни таких пациенток. По данным статистического анализа, у 1/3 пациенток обнаруживаются симптомные формы миомы, при этом частота аномальных маточных кровотечений достигает 48–58% [2]. Поэтому практически каждая 2-я женщина, имеющая симптомную миому матки, подвергается оперативному лечению [4, 6]. Такие формы миомы матки являются показанием для более чем 50% всех проводимых гистерэктомий [2, 7]. Отмечено, что в послеоперационном периоде большинство пациенток отмечают значительное улучшение качества жизни уже через 1 мес после хирургического лечения [6, 7]. Средняя продолжительность госпитализации при данном виде оперативного лечения составляет от 3 до 5 дней и зависит от объема оперативного вмешательства, хирургического доступа, размеров и локализации узлов, репродуктивных планов женщины [6].

В настоящее время в хирургии широко используется метод «fast-track хирургии» (FTS), или «расширенного восстановления после операции» (ERAS), что является комплексной междисциплинарной и мультимодальной программой, предназначенной для раннего восстановления пациентов в послеоперационном периоде [8–10]. Схема FTS включает три основополагающих компонента предоперационной, интраоперационной и послеоперационной программы. Ключевым моментом данного подхода является необходимость уменьшения стрессовой нагрузки на организм, возникающей в результате хирургической травматизации и приводящей к метаболическим и функциональным нарушениям, пролонгирующим стационарное лечение [11, 12]. Стоит отметить, что идея «ускоренной хирургии» основана на принципах доказательной медицины. Накопленные данные показали, что внедрение FTS/ERAS привело к снижению частоты осложнений и сокращению продолжительности пребывания в стационаре по сравнению со стандартными протоколами лечения [13–16].

На основе концепции, представленной в 1997 г. Хенриком Кехлетом, предположившим, что ранняя активизация пациентов, перенесших колоректальные операции, может привести к сокращению продолжительности пребывания в стационаре [17], запущена и реализована программа ускоренного послеоперационного восстановления ERAS с учетом принципов FTS, которая перевернула прошлую клиническую практику [10, 11].

Основная цель подхода FTS – сократить продолжительность пребывания в стационаре после операции и способствовать быстрому возвращению пациента к нормальной жизнедеятельности, тем самым снизив частоту осложнений и экономические затраты, связанные с оперативным лечением. Для достижения этой цели программа FTS/ERAS концентрируется на снижении периоперационного хирургического стресса, ранней мобилизации пациента, восстановлении функции желудочно-кишечного тракта и удовлетворительном контроле болевого синдрома [18–20]. В настоящее время данные протоколы используются в различных хирургических специальностях, включая оперативную гинекологию [12]; более того, имеющиеся рандомизированные контролируемые исследования поспособствовали внедрению данного подхода в онкогинекологию [21].

Согласно мнению отечественных и международных авторов к принципам «ускоренного восстановления» относят предоперационный компонент, включающий в себя полное информирование пациента о предстоящем лечении; модификацию образа жизни (коррекция анемических состояний, ожирения, метаболического синдрома, прием пробиотических препаратов); назначение неоадьювантной терапии – при симптомной миоме матке используются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона или препараты мифепристона; оперативное лечение в день госпитализации; исключение необходимости механической подготовки кишечника; назначение углеводных смесей за несколько часов до операции; своевременную и персонализированную профилактику риска венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) [18, 20, 22].

Другие ключевые позиции хирургии FTS на следующих этапах – это отказ от премедикации; использование минимально инвазивной хирургии, регионарной или мультимодальной анальгезии без системного использования опиоидов; отказ от рутинного использования дренажей и зондов; раннее энтеральное питание; назначение прокинетики

Сорокин Юрий Александрович – рук. Центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси», КДЦ на Солянке. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Чирвон Татьяна Геннадьевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Гудебская Виктория Александровна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог отд-ния женского здоровья АО ГК «Медси», КДЦ на Красной Пресне

Фирстова Светлана Витальевна – зав. отд-нием женского здоровья, врач – акушер-гинеколог АО ГК «Медси», КДЦ на Красной Пресне

Затеева Анастасия Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-0189-0845

Yury A. Sorokin – Head, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Anastasiya A. Malakhova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Tatiana G. Chirvon – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Victoria A. Gudebskaia – Cand. Sci. (Med.), Medsi Clinical Diagnostic Center on Krasnaya Presnya

Svetlana V. Firstova – Department Head, Medsi Clinical Diagnostic Center on Krasnaya Presnya

Anastasia A. Zateeva – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0189-0845

Рис. 1. Интраоперационная картина.**Fig. 1. Intraoperative view.**

в послеоперационном периоде; ранняя активизация пациента, что способствует более низкой продолжительности стационарного лечения [9–11].

Нами представлены клинические случаи FTS при лечении миомы матки гигантских размеров.

Клинический случай 1

Пациентка А., 48 лет, обратилась на прием к врачу-гинекологу с жалобами на увеличение живота в объеме, тянущие боли внизу живота, обильные и длительные менструальные выделения из половых путей, затруднение акта дефекации, слабость. Данные симптомы беспокоят в течение 6 мес. Также пациентка отмечает, что самостоятельно пальпирует объемное образование в нижних отделах живота и umbilicalной области.

В ходе сбора анамнестических данных отмечается наличие церебрального паралича в детском возрасте, мигрени с аурой. В анамнезе оперативное лечение в объеме аппендэктомии. Гинекологические операции отрицает. В структуре акушерско-гинекологического анамнеза 2 беременности, закончившиеся медикаментозным абортom на малом сроке, без осложнений.

Все проводимые диагностические и лечебные мероприятия согласованы с пациенткой на условиях информированного добровольного согласия. При двуручно-абдоминальном гинекологическом исследовании отмечается увеличение тела матки до 24–25 нед условной беременности с бугристой и плотной поверхностью за счет гигантской миомы матки, занимающей большую часть брюшной полости и малого таза, безболезненной при пальпации.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза трансвагинальным и трансабдоминальным доступами определяются признаки гигантской миомы матки по передней стенке размером до 160×200 мм (по FIGO 5). По результатам магнитно-резонансной томографии органов малого таза с внутривенным контрастированием отмечаются признаки крупного узлового образования тела матки с элементами дегенеративных изменений в структуре узла (по передней стенке размером 160×127×209 мм), а также усиление сосудистого компонента в левых отделах малого таза, расширение яичниковой вены слева. Магнитно-резонансных признаков злокачественного образования (саркомы матки) не выявлено. Анализ крови на онкомаркеры – в пределах референтных значений: СА-125 – 19 Ед/мл,

индекс ROMA – 6,7%. По данным аспирационной биопсии эндометрия – эндометрий в фазе пролиферации, без патологии.

С учетом клинико-анамнестических данных, инструментально-лабораторных исследований, возраста пациентки, размеров узла решено произвести оперативное вмешательство в объеме тотальной гистерэктомии с маточными трубами с использованием комбинированного доступа и принципов FTS.

На догоспитальном этапе проводились следующие мероприятия: полное информирование пациента о заболевании и предстоящей тактике ведения, модификация образа жизни, отказ от механической подготовки кишечника перед операцией, применение пробиотических препаратов, эластическая компрессия вен нижних конечностей, за 12 ч до планируемого вмешательства осуществлялась профилактика ВТЭО путем введения низкомолекулярного гепарина (НМГ). Оперативное вмешательство проводилось в день госпитализации, прием твердой пищи ограничен 6 ч до плановой операции, проведена эластическая компрессия вен нижних конечностей, за 3 ч назначен углеводный напиток (мальтодекстрин) в объеме 400 мл, за 60 мин до хирургического разреза на коже проведена внутривенная антибиотикопрофилактика препаратами широкого спектра действия. Анестезиологическое пособие также соответствовало указанным принципам, с минимальным использованием опиоидных анальгетиков, применением интраоперационной нормотермии (поддержание оптимальной температуры тела и подогрев вводимых растворов), рациональным использованием инфузионной терапии.

Оперативное лечение проводилось с применением комбинированного доступа (рис. 1). Первоначально использовался минимально инвазивный лапароскопический доступ с введением 1 троакара для оптического инструмента и 3 троакаров для манипуляций. В ходе оперативного лечения использовалось положение Тренделенбурга с целью наилучшей визуализации структур малого таза и брюшной полости. Лапароскопическим доступом произведено пересечение круглых связок матки, мезосальпинксов и собственных связок яичников с двух сторон, обеспечена мобилизация матки. С учетом гигантских размеров миоматозного узла операция продолжена мини-лапаротомным доступом, в ходе которого последовательно произведены диссекция пузырно-маточного пространства, коагуляция и пересечение маточных сосудов и крестцово-маточно-кардинального комплекса с обеих сторон. С помощью монополярной энергии произведено отсечение матки от сводов влагалища с последующей эвакуацией из брюшной полости. Общее время вмешательства – 140 мин, интраоперационно осложнений не выявлено. Кровопотеря составила 300 мл с учетом макропрепарата. Полученный материал отправлен в лабораторию для патоморфологического исследования (рис. 2).

С целью профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде за 30 мин до окончания оперативного пособия пациентке введены дексаметазон и ондансетрон, что также относится к принципам FTS для снижения частоты осложнений.

В раннем послеоперационном периоде пациентка находилась под наблюдением в палате пробуждения, через 4 ч осуществлен перевод в профильное отделение. В этот же день проведена ранняя активизация, продолжены антибактериальная и обезболивающая терапия, профилактика ВТЭО с использованием НМГ и эластической компрессии вен нижних конечностей. Уретральный катетер удален на следующий день, произведены полная активизация и вертикализация пациентки, обработка послеоперационных

швов – без особенностей. В общем клиническом анализе крови выявлен незначительный лейкоцитоз и повышение нейтрофилов, которые соответствуют общепринятым отклонениям в первые сутки послеоперационного периода.

Выписка из стационара произведена на 2-е сутки после операции, что также соотносится со структурой FTS, учитывая гигантские размеры опухоли и использование комбинированного доступа. В рекомендациях по амбулаторному ведению указана необходимость в эластической компрессии вен нижних конечностей в течение 21 дня, продолжении приема НМГ в течение 7 дней, применении влажализющих и/или ректальных свечей с целью обезболивания на 5 дней.

Получены результаты гистологического исследования: в субсерозно расположенном узловом образовании задней стенки и дна матки гистологическая картина лейомиомы с неравномерным диффузным фиброзом и участками отека стромы. Заключение: миома тела матки больших размеров с субсерозным ростом узла. Через 1 мес после операции по данным УЗИ органов малого таза и брюшной полости патологии не выявлено. При осмотре область послеоперационных швов без признаков воспаления и отека, заживление первичным натяжением. Пациентка отмечает отсутствие болевого синдрома и дискомфорта, полную удовлетворенность от полученного лечения и его сроков, значительное улучшение качества жизни.

Клинический случай 2

Пациентка Б. 44 лет направлена в стационар с диагнозом – «множественная миома матки гигантских размеров». Основными жалобами на момент осмотра явились тянущие боли внизу живота, обильные и длительные менструации в течение года.

Из особенностей соматического анамнеза: выявлено наличие железодефицитной анемии тяжелой степени (гемоглобин – 67 г/л), язвенной болезни желудка. В анамнезе хирургическое лечение в объеме лапароскопической аппендэктомии. Акушерско-гинекологический анамнез: 1 беременность, закончившаяся медикаментозным абортom на малом сроке, без осложнений.

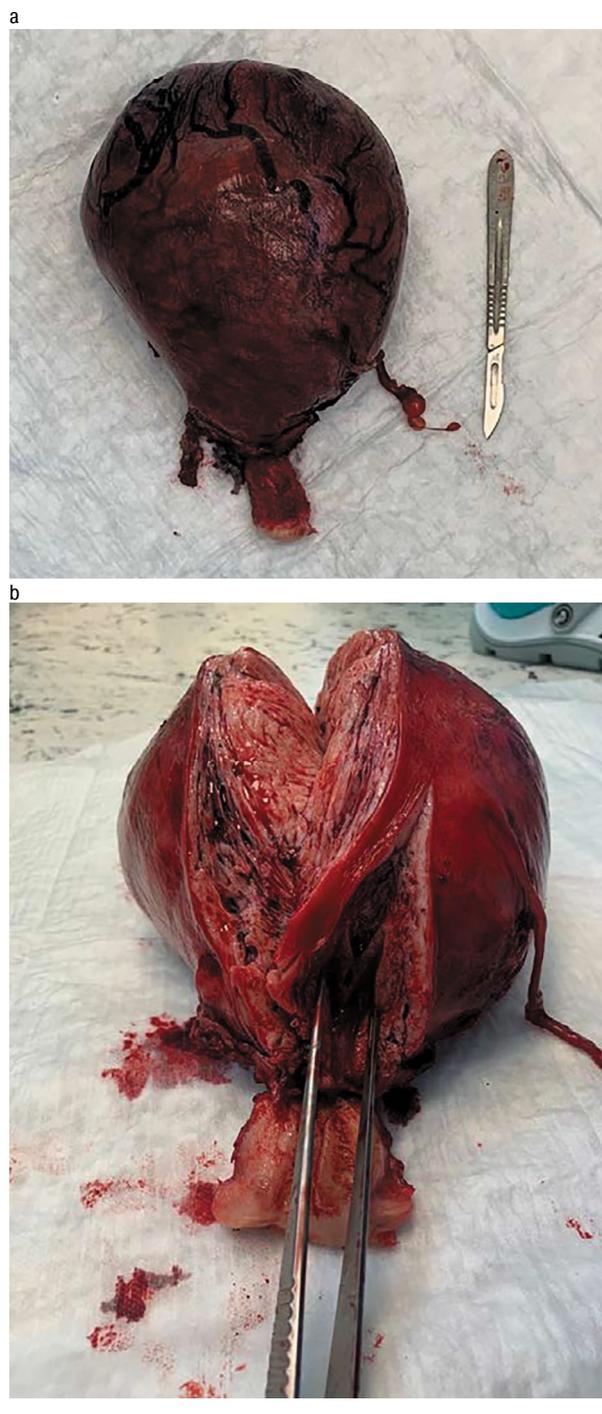
Диагностические и лечебные мероприятия согласованы с больной на условиях информированного добровольного согласия. При объективном осмотре кожные покровы и видимые слизистые бледные. При бимануальном исследовании отмечено увеличение тела матки до 20 нед условной беременности с бугристой плотной поверхностью за счет узлов миомы, при пальпации матка безболезненная.

По данным УЗИ органов малого таза трансвагинальным доступом определяются множественные миоматозные узлы (тип 2,3,2–5,5,6 по классификации FIGO) с максимальным размером узлов по правой стенке 68×63×78 мм, в области дна 79×82×84 мм. Данные аспирационной биопсии эндометрия: эндометрий в фазе пролиферации, без патологии.

С учетом клинико-анамнестических данных, результатов дообследования, возраста пациентки, реализации репродуктивной функции, размеров узлов и клинической симптоматики решено произвести оперативное лечение в объеме лапароскопии, тотальной гистерэктомии с маточными трубами после восстановления уровня гемоглобина с помощью антианемической терапии (как один из этапов FTS) и неoadьювантной терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 3 мес. Таким образом, на момент госпитализации в стационар в общем анализе крови уровень гемоглобина составил 117 г/л, а симптомы анемического синдрома полностью купированы.

Рис. 2. Интраоперационная картина: а – матка с миоматозным узлом; б – операционный материал в разрезе.

Fig. 2. Intraoperative view: a – uterus with myoma nodule; b – dissected surgical material.

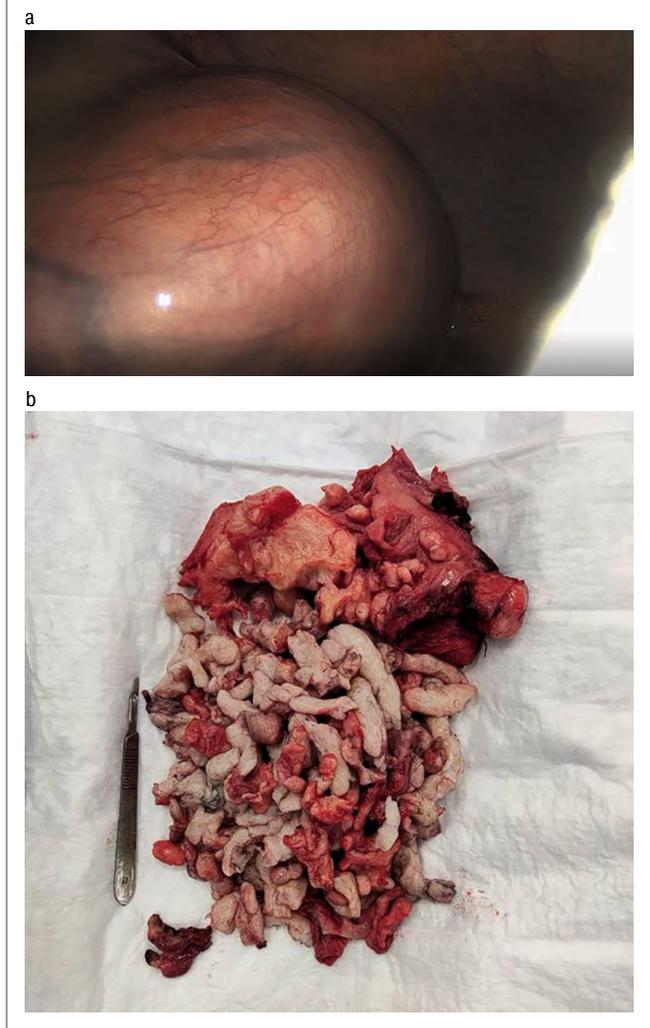


Все проводимые этапы согласовывались с принципами FTS, описанными в предыдущем клиническом случае. Анестезиологическое пособие также соответствовало позициям FTS.

В ходе оперативного лечения использовался минимально инвазивный лапароскопический доступ, в ходе которого последовательно произведены пересечение круглых связок матки, мезосальпинксов и собственных связок яичников с двух сторон, диссекция пузырно-маточного пространства, коагуляция и пересечение маточных сосудов и кре-

Рис. 3. а – интраоперационная картина; б – операционный материал после морцелляции.

Fig. 3. a – intraoperative view; b – surgical material after morcellation.



стцово-маточно-кардинального комплекса с обеих сторон. С помощью монополярной энергии произведено отсечение матки от сводов влагалища с последующей эвакуацией из брюшной полости путем морцелляции в endobag объемом 4 л (для профилактики морцеллом). Общее время оперативного лечения составило 120 мин. Кровопотеря: 100 мл. Полученный материал отправлен для гистологического исследования – общая масса удаленного макропрепарата составила 1,5 кг (рис. 3). В общем клиническом анализе крови в первые часы после проведенного пособия отмечено незначительное снижение уровня гемоглобина до 109 г/л.

Перевод в профильное отделение осуществлен через 2 ч после окончания операции, а уретральный катетер удален через 10 ч после оперативного вмешательства, произведена полная активизация и вертикализация пациентки. Принципы послеоперационного ведения соблюдались согласно принятому плану.

Выписка из стационара осуществлена на следующий день после оперативного вмешательства. Помимо упомянутых рекомендаций в первом клиническом случае по раннему послеоперационному восстановлению показано продолжить пероральный прием препаратов железа в течение 1 мес с последующим контролем общего анализа крови и уровня гемоглобина.

Получены результаты гистологического исследования: слизистая оболочка полости матки на поверхности миоматозных узлов с признаками атрофии, в миометрии гладкомышечные клетки формируют узлы. Таким образом, послеоперационный диагноз соответствует множественной лейомиоме тела матки гигантских размеров, хронической железодефицитной анемии легкой степени. Через месяц пациентка отметила значительное улучшение качества жизни, отсутствие болевого синдрома.

Заключение

Таким образом, комплексный мультимодальный подход в современной хирургии, основанный на принципах междисциплинарной «программы ускоренного восстановления» после хирургического вмешательства fast-track, позволяет значительно улучшить результаты лечения больных, требующих оперативного вмешательства, даже при наличии гигантских миоматозных узлов, приводящих к тяжелой анемизации. На основании представленных клинических случаев мы продемонстрировали опыт применения данных этапов в современном гинекологическом стационаре для лечения миомы матки гигантских размеров. Стоит отметить, что применение предоперационной программы позволяет скорректировать различные проявления экстрагенитальной патологии для улучшения исходов лечения в оперативной гинекологии. Кроме того, принципы FTS/ERAS могут быть рассмотрены и применены при наличии различных соматических заболеваний, а методы интраоперационной и послеоперационной программ основаны на персонализированном подходе в каждом конкретном случае.

Использование алгоритмов FTS/ERAS в представленных случаях способствует не только значительному улучшению качества жизни пациенток, купированию клинической симптоматики, но и снижению общей стоимости лечения, продолжительности пребывания в стационаре, риска ранних послеоперационных осложнений, что, безусловно, повышает уровень оказываемой медицинской помощи. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о внедрении данной программы в повседневную гинекологическую практику, а также провести дальнейшие исследования, направленные на возможность использования предложенной методики совместно с анестезиологами-реаниматологами и другими смежными специалистами при планировании различных оперативных вмешательств любой сложности.

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. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Santana PT, Estepa PJJ, Martyn EJE. Giant uterine fibromyoma. A case report. *Medisur*. 2013;11(6):701-6.
- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-12.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. *Obstet Gynecol*. 2021;137(6):e100-15. DOI:10.1097/AOG.0000000000004401
- Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, et al. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause*. 2020;27(2):238-42. DOI:10.1097/GME.0000000000001438
- Клинические рекомендации. Миома матки. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: <http://niiomm.ru/attachments/article/265/Миома%20матки.pdf>. Ссылка активна на 03.12.2022 [Clinical guidelines. Myoma of the uterus. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available at: <http://niiomm.ru/attachments/article/265/Миома%20матки.pdf>. Accessed: 03.12.2022 (in Russian)].
- Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678-719. DOI:10.1210/edrv/bnab039
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. DOI:10.1002/ijgo.13102
- Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., Худoley Е.П. Мульти-модальная стратегия ведения больных хирургического профиля (fast track хирургия). *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4:4:172-7 [Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Khudoley EP. Multimodal strategy for the management of surgical patients (fast track surgery). *VF Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017;4(4):172-7 (in Russian)].
- Сулима А.Н., Баснаева А.Д. Программа «Fast track» в оперативной гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(1):81-6 [Sulima AN, Basnaeva AD. Fast track program in operative gynecology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(1):81-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20202001181
- Bogani G, Sarpietro G, Ferrandina G, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynecologic oncology. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(5):952-9. DOI:10.1016/j.ejso.2020.10.030
- Nelson G, Ramirez PT, Ljungqvist O, Dowdy SC. Enhanced recovery program and length of stay after laparotomy on a gynecologic oncology service: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2017;129(6):1139. DOI:10.1097/AOG.0000000000002083
- Nelson G, Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathways in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2014;135(3):586e94. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.10.006
- Feldheiser A. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016;60(3):289-334.
- Philp S. Patients' perspectives of fast-track surgery and the role of the fast-track clinical nurse consultant in gynecological oncology. *Holis Nurs Pract*. 2015;29(3):158-66.
- Tyson MD, Chang SS. Enhanced recovery pathways versus standard care after cystectomy: a meta-analysis of the effect on perioperative outcomes. *Eur Urol*. 2016;70(6):995-1003.
- Wijk L, Udumyan R, Pache B, et al. International validation of Enhanced Recovery after Surgery Society guidelines on enhanced recovery for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):237.e1e237.e11.
- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):606e17.
- Пучков К.В., Коренная В.В., Подзолкова Н.М. Fast track: хирургические протоколы ускоренной реабилитации в гинекологии. *Гинекология*. 2015;17(3):40-5 [Puchkov KV, Korennaya VV, Podzolkova NM. Fast track: surgical protocols of accelerated rehabilitation in gynecology. *Gynecology*. 2015;17(3):40-5 (in Russian)].
- McClave SA. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *J Parenteral Enteral Nutrition*. 2016;40(2):159-211.
- Mala M, Parthasarathy P, Rao R. Comparison of the effectiveness of unimodal opioid analgesia with multimodal analgesia in the management of postoperative pain in patients undergoing surgery under spinal anesthesia-double blind study. *J Anesth Clin Res*. 2016;7(10):673.
- Nelson G, Altman AD, Nick A, et al. Guidelines for pre and intraoperative care in gynecologic/oncology surgery: enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):313-22.
- Клинические рекомендации. Профилактика венозных и тромбозных осложнений. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020. Режим доступа: <http://niiomm.ru/attachments/article/265/Миома%20матки.pdf>. Ссылка активна на 03.12.2022 [Clinical guidelines. Prevention of venous and thromboembolic complications. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. Available at: <http://niiomm.ru/attachments/article/265/Миома%20матки.pdf>. Accessed: 03.12.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU