

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

CONSILIUM
MEDICUM

№2 | TOM. 25 | 2023
VOL.

Гинекология

журнал для практикующих врачей

Gynecology

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

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной комиссией

OmniDoctor

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

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

Главный редактор журнала

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, 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: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 18 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. 2023 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературные редакторы-корректоры:

Полина Правдикова, Мария Манзюк

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

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 №ФС77-63961.
Publication frequency: 4 times per year.

Founder: MEDITSINSKIE IZDANIYA
The Journal content is free. Subscribe form is on the website.
Circulation: 18 000 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. 2023.

PUBLISHER: CONSILIUM MEDICUM

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

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@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:
Margarita Kapelovich

Literary Editors-Proofreaders:
Polina Pravdikova, Mariia Manziuk

Design and Layout:
Sergey Sirotn

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023: фокус на сохранение репродуктивного здоровья женщин

Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, В.Н. Прилепская 124

Медикаментозное лечение аденомыоиз. Обзор литературы

В.Б. Цхай, А.А. Бакунина, Г.Т. Микаиллы 133

Влияние вируса простого герпеса на организм матери и плода во время беременности

Л.А. Туманян, Ф.М. Исаева, Х.И. Айдамирова, Н.Я. Ибрагимова, П.В. Захарова 140

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эффективность и безопасность негормональных средств коррекции вазомоторных симптомов менопаузы. Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Р.Е. Орехов, И.С. Журавлева 144

Симптомы и клиника постменопаузальной вульвовагинальной атрофии в различные стадии постменопаузы

Л.З. Зиганшина, С.Ю. Муслимова, И.В. Сахатуидинова, Э.М. Зулкарнеева 153

Экспрессия маркеров апоптоза NF-κB, Bcl-2 и Caspase-8 в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе и хроническом эндометрите

Г.И. Табеева, А.В. Трегубова, А.В. Асатурова, М.Р. Думановская, А.С. Магнаева, А.А. Сметник, С.В. Павлович 158

Влияние активированной глицирризиновой кислоты на липидом клеток эпителия при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки

А.О. Токарева, Л.К. Рамазанова, Э.Р. Довлетханова, Л.Э. Алиева, П.Л. Шешко, Е.Н. Кукаев, Н.М. Назарова, Н.Л. Стародубцева, В.В. Чаговец, В.Е. Франкевич, В.Н. Прилепская 164

Клинико-anamnestические факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста

Д.А. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Д.Н. Воронин, А.Е. Калинина, Е.М. Годунова, М.В. Голубева, Е.В. Румянцев 170

Органосохраняющее лечение атипичной гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения

Л.Т. Гаджиева, С.М. Пронин, С.В. Павлович, В.В. Кометова, Л.А. Ашрафян 177

Клиническая характеристика и конфаундеры заболевания новой коронавирусной инфекцией у беременных низкой степени риска: анализ 3 лет пандемии

Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, К.А. Каргина, Е.А. Шаметова, М.И. Чупрова, К.А. Родионова 183

Эндотелиальная дисфункция в системе мать–плацента–плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

И.В. Медяникова, Ю.Ч. Кулис, И.В. Савельева, Г.Б. Безнощенко, Е.Г. Галаянская, О.Ю. Цыганкова, Е.Г. Проданчук, Е.А. Бухарова, Н.В. Носова, П.В. Давыдов 189

Сравнительная характеристика репродуктивной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием

Н.А. Тювина, А.О. Николаевская, В.В. Балабанова, К.Н. Ильченко 195

Эффективность секнидазола в терапии бактериального вагиноза

О.Ф. Серова, Г.М. Шмелева, Н.В. Шутикова 202

Современные возможности нормализации и сохранения качества слизистых в гинекологии. Проспективное исследование

Л.С. Сотникова 207

Программа ускоренного восстановления пациентов после лапароскопической коррекции пролапса тазовых органов

Ю.Э. Доброхотова, И.А. Лапина, А.Г. Тянь, В.В. Таранов, Т.Г. Чирвон, Н.В. Глебов, О.В. Кайкова, А.А. Малахова, В.М. Гомзикова, В.И. Клаушук 215

Эффективность противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для интраоперационной профилактики послеоперационного спайкообразования при хирургической коррекции дистальной окклюзии маточных труб

С.В. Рыбников, Н.В. Артымух 222

Влияние лазерной и динамической квадрупольной радиочастотной терапии на экспрессию белков коллагеногенеза в эпителии влагалища и эластичность тканей у женщин с пролапсом гениталий

Ю.Э. Доброхотова, Е.Н. Карева, И.И. Гришин, Н.А. Кочина, Е.В. Краснощок, В.И. Комагоров 228

Полиморфный локус rs1799945 гена HFE определяет риск развития тяжелого течения преэклампсии

М.Ю. Абрамова, И.В. Пономаренко, В.С. Орлова, И.В. Батуцкая, О.А. Ефремова, М.И. Чурносос 234

Ацетилсалициловая кислота как единственный медикаментозный метод профилактики преэклампсии

О.М. Кравцова, П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе, Ю.Э. Доброхотова, А.М. Затевалов 239

В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ

Современные направления в диагностике, лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (в помощь клиницисту)

В.Н. Прилепская, М.В. Юрова 245

Сложные вопросы комбинированной гормональной контрацепции

В.Н. Прилепская, Л.Л. Бостанджян 251

Нейропротективные свойства эстетрола в составе комбинированных оральных контрацептивов

М.Р. Оразов, В.В. Ермаков, Д.С. Новгин 258

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Опыт применения комбинированного препарата железа и фолиевой кислоты для коррекции латентного дефицита железа в клинической практике акушера-гинеколога

Т.П. Зефирова, Р.Р. Мухаметова, А.Т. Хаертдинов, Э.М. Гарипова 262

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Влияние фетального алкогольного синдрома на психическое и физическое развитие ребенка дошкольного возраста. Клинический случай

А.Ю. Марьян, Е.В. Молчанова, А.М. Молчанова 267

Электронная статья. Полную версию номера читайте на сайте gynecology.orscience.ru

CONTENTS

REVIEWS

National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: focus on women's reproductive health

Elena N. Andreeva, Ekaterina V. Sheremeteyeva, Vera N. Prilepskaya 124

Medical treatment of adenomyosis: a literature review

Vitaly B. Tskhay, Anna A. Bakunina, Gulnar T. Mikaili 133

Effects of herpes simplex virus on the mother and fetus during pregnancy

Liliya A. Tumanyan, Fidan M. Isaeva, Khedi I. Aidamirova, Nuray Ya. Ibragimova, Polina V. Zakharova 140

ORIGINAL ARTICLES

Efficacy and safety of non-hormonal agents for vasomotor symptoms of menopause: A prospective, double-blind, placebo-controlled study

Viktor E. Radzinsky, Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina, Roman E. Orekhov, Irina S. Zhuravleva 144

Symptoms and clinic of postmenopausal vulvovaginal atrophy in different stages of postmenopause: A cross sectional study

Liana Z. Ziganshina, Sofia Yu. Muslimova, Indira V. Sakhautdinova, Elmira M. Zulkarneeva 153

Expression of NF-κB, Bcl-2 and Caspase-8 apoptosis markers in endometrium in external genital endometriosis and chronic endometritis: A retrospective study

Guzal I. Tabeeva, Anna V. Tregubova, Aleksandra V. Asaturova, Madina R. Dumanovskaya, Alina S. Magnaeva, Antonina A. Smetnik, Stanislav V. Pavlovich 158

Effect of activated glycyrrhizic acid on epithelial cell lipidome in HPV-associated cervical lesions: A prospective cohort study

Alisa O. Tokareva, Leyla K. Ramazanova, Elmira R. Dovletkhanova, Leyla E. Alieva, Polina L. Sheshko, Evgenii N. Kukaev, Niso M. Nazarova, Natalia L. Starodubtseva, Vitaly V. Chagovets, Vladimir E. Frankевич, Vera N. Prilepskaya 164

Clinical and anamnestic risk factors for the development of uterine leiomyoma in women of reproductive age: A case control study

Darya A. Malyshkina, Nataliya Yu. Sotnikova, Dmitriy N. Voronin, Arina E. Kalinina, Elizaveta M. Godunova, Maria V. Golubeva, Elizaveta V. Rumyanova 170

Outcomes of organ-preserving treatment of atypical hyperplasia and early stage endometrial cancer in reproductive age: A prospective and retrospective study

Lyubov T. Gadzhieva, Stanislav M. Pronin, Stanislav V. Pavlovich, Vlada V. Kometova, Levon A. Ashrafyan 177

Clinical characteristics and confounders of the new coronavirus infection in low-risk pregnant women: an analysis of three years of the pandemic: A cross sectional study

Tatiana E. Belokrinitskaya, Nataly I. Frolova, Kristina A. Kargina, Evgeniya A. Shametova, Mariya I. Chuprova, Kristina A. Rodionova 183

Endothelial dysfunction in the mother–placenta–fetus system after a new coronavirus infection SARS-CoV-2: An open prospective cross-sectional study

Irina V. Medyanikova, Yuliya C. Kuklis, Irina V. Savelyeva, Galina B. Beznozhchenko, Elena G. Galyanskaya, Olga Yu. Tsygankova, Evgeny G. Prodanchuk, Elena A. Bukharova, Natalya V. Nosova, Pavel V. Davidov 189

Comparative characteristics of reproductive function in mentally healthy and mentally ill women with infertility

Nina A. Tyuvina, Angelina O. Nikolayevskaya, Vera V. Balabanova, Kaleria N. Ilchenko 195

Secnidazol's effectiveness for the bacterial vaginosis treatment

Olga F. Serova, Galina M. Shmeleva, Natalia V. Shutikova 202

Current methods of normalization and maintenance of mucous membranes in gynecology: A prospective study

Larisa S. Sotnikova 207

Accelerated recovery program for patients after laparoscopic correction of pelvic organ prolapse: A prospective study

Yulia E. Dobrokhotova, Irina A. Lapina, Anatoly G. Tyan, Vladislav V. Taranov, Tatiana G. Chirvon, Nikita V. Glebov, Olesya V. Kaykova, Anastasiya A. Malakhova, Valeria M. Gornikova, Vladislava I. Klaushek 215

Effectiveness of hyaluronic acid-based anti-adhesion gel for intraoperative prevention of postoperative adhesions in surgical correction of distal occlusion of the fallopian tubes: Prospective cohort study

Sergey V. Rybnikov, Natalia V. Artymuk 222

The effect of laser and dynamic quadrupolar radiofrequency therapies on the expression of collagenogenesis proteins in the vaginal epithelium and tissue elasticity in women with genital prolapse

Yulia E. Dobrokhotova, Elena N. Kareva, Igor I. Grishin, Natalia A. Kochina, Ekaterina V. Krasnoshchok, Vladimir I. Komagorov 228

The polymorphic locus rs1799945 of the HFE gene determines the risk of severe preeclampsia

Maria Yu. Abramova, Irina V. Ponomarenko, Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaya, Olga A. Efremova, Mikhail I. Churnosov 234

Acetylsalicylic acid as the only pharmacological method for the prevention of preeclampsia: A retrospective study

Olga M. Kravtsova, Pavel A. Kuznetsov, Lela S. Dzhokhadze, Yulia E. Dobrokhotova, Aleksandr M. Zatevalov 239

BEST PRACTICE

Current approaches in the diagnosis, treatment and prevention of HPV-associated cervical diseases: practical recommendations

Vera N. Prilepskaya, Maria V. Iurova 245

Complex questions about combined hormonal contraception

Vera N. Prilepskaya, Lana L. Bostandzhian 251

Neuroprotective effects of estetrol in combined oral contraceptives

Mekan R. Orazov, Vasily V. Ermakov, Dmitrii S. Novginov 258

CASE REPORT

Experience of the combined use of iron and folic acid preparations for the correction of latent iron deficiency in the clinical practice of an obstetrician-gynecologist

Tatiana P. Zefirova, Renata R. Mukhametova, Albert T. Khaertdinov, Enzhe M. Garipova 262

The effect of fetal alcohol syndrome on the mental and physical development of a preschool child: a clinical case

Anait Yu. Marjanian, Elena V. Molchanova, Anastasia M. Molchanova 267

Published online. Read the full version of the journal on the website gynecology.orscience.ru

Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023: фокус на сохранение репродуктивного здоровья женщин

Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева^{✉1}, В.Н. Прилепская³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Охрана репродуктивного здоровья предполагает помощь семьям в этой области, с предоставлением необходимой информации. Это признается ключевым шагом в укреплении здоровья мужчин, женщин и детей и относится к основным правам человека. Каждый человек имеет право доступа к верному пониманию охраны репродуктивного здоровья, выбору метода контрацепции и возможность пользоваться достижениями научного прогресса в этой области. За последние 35 лет достигнуты значительные успехи в разработке новых контрацептивных средств: содержание гормонов в комбинированных пероральных контрацептивах значительно снизилось, на смену инертным внутриматочным контрацептивам пришли более прогрессивные, левоноргестрел-содержащие, в том числе низкодозированные. Синтезированы комбинированные гормональные соединения в виде инъекций, пластырей и влагалищных колец, прогестагеновые имплантационные и инъекционные контрацептивы. Женщинам, применяющим контрацептивные средства, необходимо учитывать состояние здоровья (в том числе наличие эндокринной патологии), чтобы применять их без вреда для здоровья. Созданные на основе Медицинских критериев приемлемости методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения 2015, Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023 призваны стать настольным инструментом врача в его ежедневной практике.

Ключевые слова: критерии контрацепции, диабет, щитовидная железа, ожирение, гормональная контрацепция, Всемирная организация здравоохранения

Для цитирования: Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Прилепская В.Н. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023: фокус на сохранение репродуктивного здоровья женщин. Гинекология. 2023;25(2):124–132. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202236

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: focus on women's reproductive health: A review

Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva^{✉1}, Vera N. Prilepskaya³

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Reproductive health care involves helping families in this area with the provision of the necessary information. This is recognized as a key step in improving the health of men, women and children and is a fundamental human right. Everyone has the right to have access to a correct understanding of reproductive health care, choice of contraceptive method and the opportunity to benefit from scientific progress in this area. Over the past 35 years, significant progress has been made in the development of new contraceptives: the content of hormones in combined oral contraceptives has significantly decreased, inert intrauterine contraceptives have been replaced by more progressive, levonorgestrel-containing ones including low-dose generation. Combined hormonal compounds were synthesized in the form of injections, patches and vaginal rings, progestogen implantable and injectable contraceptives. Women who use contraceptives must take into account the state of health (including the presence of endocrine pathology) in order to use them without harm to their health. Based on the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Methods 2015, the Russian Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Methods 2023 is designed to become an important tool in daily practice of doctors.

Keywords: contraceptive criteria, diabetes, thyroid, obesity, hormonal contraception, World Health Organization

For citation: Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Prilepskaya VN. National medical eligibility criteria for contraceptive use 2023: focus on women's reproductive health: A review. Gynecology. 2023;25(2):124–132. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202236

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шереметьева Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния эндокринной гинекологии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: s1981k@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7177-0254; SPIN-код: 9413-5136

Андреева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: endogin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8425-0020; SPIN-код: 1239-2937

[✉]Ekaterina V. Sheremetyeva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: s1981k@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7177-0254; SPIN code: 9413-5136

Elena N. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Endocrinology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: endogin@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8425-0020; SPIN code: 1239-2937

Начиная с 90-х годов прошлого века в мире достигнуто широкое понимание необходимости государственной поддержки и поощрения права отдельных лиц и пар регулировать свою репродуктивную жизнь и иметь доступ к соответствующей информации и услугам. Международные соглашения, в том числе декларация Международной конференции по народонаселению и развитию в Каире в 1994 г. и стратегия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в области репродуктивного здоровья (2004 г.), оценили репродуктивное здоровье и планирование семьи как международные приоритеты. Лидеры разных стран на Всемирном саммите 2005 г. решили к 2015 г. обозначить репродуктивное здоровье как национальную стратегию «Прогресс для женщин – есть прогресс для всех». Для улучшения качества медицинских услуг по репродуктивному выбору ВОЗ в 2015 г. опубликовала комплекс признанных на международном уровне критериев приемлемости методов контрацепции для мужчин и женщин с учетом медицинских противопоказаний. Согласно плану ВОЗ эти критерии должны использоваться отдельными странами для усовершенствования и разработки собственных руководств в соответствии с политикой, нуждами, приоритетами и возможностями национальных программ здравоохранения.

США и Великобритания, Россия и другие – страны, которые первыми адаптировали Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ для применения своими медицинскими специалистами. И в этом году вышла новая редакция российских медицинских критериев с учетом современных данных доказательной медицины.

Охрана репродуктивного здоровья предполагает помощь семьям в этой области с предоставлением необходимой информации. Это признается ключевым шагом в укреплении здоровья мужчин, женщин и детей и относится к основным правам человека. Каждый человек имеет право доступа к правильному пониманию охраны репродуктивного здоровья, выбору метода контрацепции и возможность пользоваться достижениями научного прогресса в этой области.

За последние 35 лет достигнуты значительные успехи в разработке новых контрацептивных средств: содержание гормонов в комбинированных пероральных контрацептивах значительно снизилось, на смену инертным внутриматочным контрацептивам пришли более прогрессивные, левоноргестрел-содержащие, в том числе низкодозированные. Синтезированы комбинированные гормональные соединения в виде инъекций, пластырей и влагалищных колец, прогестагеновые имплантационные и инъекционные контрацептивы.

К настоящему времени разработаны новые комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие 20 и 30 мкг этинилэстрадиола/3 мг дроспиренона, с добавлением фолатов (левомефолат кальция – 450 мкг). Добавление фолатов в состав КОК способствует ликвидации относительного дефицита фолатов, который у российских женщин наблюдается в 85% случаев. Согласно рекомендациям ВОЗ (2015 г.) и Национальным критериям приемлемости методов контрацепции 2023 [1] нормализация уровня гомоцистеина возможна при достижении уровня фолатов выше 14 нг/мл в сыворотке крови и 906 нмоль/л в эритроцитах.

Фолаты играют ключевую роль в профилактике дефектов нервной трубки у эмбриона/плода. Процесс закладки нервной трубки завершается через 24–28 дней после зачатия, что соответствует акушерским срокам беременности 5/6 нед. Женщины в России часто игнорируют прегравидарную подготовку. Они становятся на учет по беременности в женские консультации или медицинские центры, где получают витаминные комплексы, но в сроки, когда аномалии нервной трубки уже могли сформироваться. Консультирование в отношении КОК с фолатами позволяет повысить осведомленность женщин о необходимости приема фолатов до зачатия как важной составляющей преемственной подготовки. Поскольку беременность может наступить вскоре после отмены КОК, добавление в препарат левомефолата кальция может способствовать снижению риска дефекта нервной трубки у плода [8].

Уровень фолатов может иметь значение при лечении акне гиперандрогенного происхождения. Со стороны кожи фолатная недостаточность ведет к снижению регенеративной функции кожи и слизистых, поседению и поредению волос, ломкости ногтей, нарушению пигментации. Негативно влияние дефицита фолатов на эмоции и настроение. Фолаты играют важную роль в обеспечении благополучия психоэмоциональной сферы. У людей с дефицитом фолатов возможно развитие симптомов, характерных для депрессии. L-метилфолат является одним из медицинских препаратов, лицензированных Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для комплексного лечения депрессии.

Результаты исследований показывают, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В большинстве случаев повышение уровня гомоцистеина – это результат дефицита фолатов в организме, поэтому пациенткам с синдромом поликистозных яичников могут быть рекомендованы КОК с фолатами для контрацепции.

Здоровье женщин репродуктивного возраста является основой формирования здоровья новых поколений населения. Снижение предотвратимой смертности, заболеваемости женщин болезнями, снижающими репродуктивный потенциал, а также мотивация их к ведению здорового образа жизни – актуальные задачи в сфере укрепления демографического потенциала страны. Согласно исследованию Л.Н. Нацун 2020 г. уже в «молодых» группах начинают проявляться такие заболевания, как патологии щитовидной железы, сахарный диабет (СД) и др. (табл. 1) [2].

Одним из аспектов работы по улучшению качества медицинской помощи в области охраны репродуктивного здоровья является разработка международных медицинских критериев приемлемости методов контрацепции и практических рекомендаций по их использованию при различных медицинских состояниях организма.

В 2015 г. вышло 5-е издание ВОЗ «Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции». В разработке участвовали 68 экспертов международного уровня, включая акушеров-гинекологов, эпидемиологов, организаторов здравоохранения, руководителей медицинских программ, фармакологов и специалистов по анализу данных. Группа по разработке рекомендаций созывалась ВОЗ 12–15 мая 2013 г., 9–12 марта 2014 г. и 24–25 сентября 2014 г.

В 2022 г. группа экспертов из различных регионов РФ и медицинских учреждений в составе Г.Т. Сухих, В.Н. При-

Таблица 1. Распространенность отдельных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, процент опрошенных соответствующих возрастных групп [2]**Table 1. Prevalence of selected diseases among women of reproductive age, a percent of relevant age groups surveyed [2]**

Заболевания	Возрастные группы женщин, лет						
	18–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49
Артрит	0	0,9	0,9	1,5	2,3	3,7	8,0
Астма	1,6	0,4	1,0	0,7	1,3	1,3	2,2
Бронхит	1,6	3,1	3,6	3,2	3,5	4,9	6,1
Гипертоническая болезнь или ишемическая болезнь сердца	1,6	1,3	3,2	6,3	10,1	12,6	23,0
СД	0	0,2	0,4	0,6	0,5	1,2	3,3
Мочекаменная болезнь	0	1,1	1,9	3,4	3,5	4,6	4,8
Остеохондроз	3,1	4,4	9,6	13,3	19,6	27,3	35,2
Патология щитовидной железы	1,6	2,9	4,0	5,5	6,0	9,9	8,6

Таблица 2. Распределение ответов респондентов на вопрос: «Какой у вас вес?», процент опрошенных соответствующих возрастных групп [2]**Table 2. Distribution of respondents' answers to the question: "How much do you weigh?", a percent of surveyed relevant age groups [2]**

Вес	Возрастные группы женщин, лет						
	18–19	20–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49
Избыточный	4,0	2,9	5,2	8,9	12,0	12,7	16,6
Скорее избыточный	5,6	11,7	15,9	16,4	16,6	22,0	22,8
Нормальный	78,6	74,8	70,1	69,2	64,6	60,4	57,0
Скорее недостаточный	5,6	7,3	5,8	4,1	3,9	3,4	1,9
Недостаточный	5,6	2,7	2,2	1,1	1,9	0,4	0,7
Затрудняюсь ответить	0,8	0,5	0,8	0,4	1,1	0,9	0,9

Примечание: 100% по столбцам.

лепской, Н.В. Аганезовой, Е.Н. Андреевой, И.И. Баранова, Н.В. Долгушиной, Н.В. Зароченцевой, Л.Ю. Карахалис, Н.Ю. Катковой, М.А. Кепша, Е.А. Межвитиновой, Е.Г. Назаренко, Н.М. Назаровой, Н.М. Подзолковой, А.А. Сметник, Н.И. Тапильской, Е.В. Уваровой, М.Б. Хамошиной, Г.Е. Чернухи, О.В. Якушевской, М.И. Ярмолинской, О.В. Джениной достигла соглашения относительно рекомендаций по использованию контрацепции.

Экспертный совет решил, что международное руководство ВОЗ приемлемо и для России, за исключением тех ситуаций, когда имеется аргументированная причина для внесения изменений в связи с национальными особенностями. Женщинам, мужчинам и супружеским парам, а особенно врачам, выбирающим наиболее подходящий метод контрацепции, на любом этапе жизни приходится учитывать многие факторы, в том числе безопасность, эффективность, доступность (наличие в продаже и цена), а также приемлемость [9].

Итоговый документ вышел в 2023 г. и опубликован на сайте Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ).

Таблица 3. Состояния, при которых незапланированная беременность угрожает здоровью женщины**Table 3. Situations when an unplanned pregnancy threatens a woman's health**

Рак молочной железы
Осложненные приобретенные пороки сердца
СД: инсулинзависимый; с нейропатией, микрососудистыми или макрососудистыми осложнениями, а также при длительности заболевания более 20 лет
Рак тела матки и яичников
Эпилепсия
Артериальная гипертония (систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление >100 мм рт. ст.)
ВИЧ-инфекция и СПИД*
Ишемическая болезнь сердца
Злокачественная трофобластическая болезнь
Злокачественные опухоли печени (гепатома и гепатоцеллюлярная карцинома печени)
Тяжелый (декомпенсированный) цирроз печени
Серповидноклеточная анемия
Инфекции, передаваемые половым путем*
Инсульт
Системная красная волчанка
Тромбогенные мутации
Туберкулез

Примечание. *При наличии риска ВИЧ-инфекции и других ИППП требуется двойная защита – против инфекций и нежелательной беременности, что достигается постоянным и правильным применением презервативов или их сочетанием с другими методами контрацепции.

Таблица 4. Категории приемлемости методов контрацепции**Table 4. Contraceptive method eligibility categories**

Категория	С учетом клинических данных	При недостатке клинических данных
1	Состояние, при котором нет ограничений к применению того или иного метода контрацепции. Метод можно использовать при любых обстоятельствах	ДА Метод можно использовать
2	Состояние, при котором преимущества метода в целом превосходят теоретически обоснованный или доказанный риск. В большинстве случаев метод можно использовать	
3	Состояние, при котором теоретический или доказанный риск в целом превосходит преимущества метода. Как правило, метод не рекомендуют, если существуют другие, более приемлемые и доступные способы контрацепции	НЕТ Метод не следует использовать
4	Состояние, которое представляет неприемлемо высокий риск для здоровья при использовании данного метода контрацепции. Метод не рекомендуется к применению	

В структуре заболеваемости населения одну из лидирующих позиций занимают нарушения обмена веществ, в том числе такая проблема, как ожирение. Среди женщин репродуктивного возраста распространенность избыточного веса увеличивается от более «младших» к более «старшим» возрастным группам (табл. 2) [2].

СД с осложнениями отнесен к группе риска по угрозе здоровью

Женщинам с состояниями, при которых незапланированная беременность представляет угрозу здоровью, следует объяснить, что им нельзя ограничиваться барьерными и ритмическими методами или прерванным половым актом из-за их низкой эффективности (особенно если ими

Таблица 5. КГК

Table 5. Combined hormonal contraceptives

Эндокринные заболевания	Категория	Научные доказательства/пояснения
СД:		
гестационный СД в анамнезе	1	Использование КОК у женщин с гестационным СД в анамнезе не повышает риск развития инсулинонезависимого СД в последующем. Аналогично уровни липидов, вероятно, не меняются при использовании КОК
без поражения сосудов: а) инсулинонезависимый б) инсулинзависимый	2 2	Среди женщин с инсулинонезависимым или инсулинзависимым СД использование КОК имело ограниченное влияние на величину ежедневно требуемой дозы инсулина и никакого эффекта на контроль СД в долгосрочной перспективе (например, на уровне HbA _{1c}) или прогрессирование ретинопатии. Изменения профиля липидов и гемостатических маркеров были незначительными, и в большинстве случаев параметры оставались в пределах нормальных значений. Категория должна быть определена с учетом тяжести состояния
СД тяжелого течения (микро- и макроангиопатия, нефропатия, ретинопатия, нейропатия)	3/4	Категория должна быть определена с учетом тяжести состояния
длительность СД 20 лет	3/4	
Эстрадиол валерат (Э2В) в составе препарата Клайра – предшественник 17-β-эстрадиола, идентичного натуральному, который оказывает основные эстрогенные эффекты в течение всей репродуктивной жизни женщины. Эстрогенные эффекты и метаболизм Э2В и 17-β-эстрадиола являются в качественном и количественном отношении сходными [10]. КОК с эстрогеном, идентичным натуральному 17-β-эстрадиолу, обладает благоприятным влиянием на параметры метаболизма, гемостаза (риск ВТЭ на 60% ниже других КОК), состояние слизистой влагалища и сексуальную функцию, переносимость, что изучено во многих исследованиях [10]		
Болезни щитовидной железы:		
простой зоб (эутиреоз)	1	
гипертиреоз	1	
гипотиреоз	1	
Ожирение:		
ИМТ≥30 кг/м ²	2	У страдающих ожирением женщин, которые используют КОК, с большей вероятностью может возникнуть ВТЭ, чем у страдающих ожирением женщин, не использующих КОК. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у страдающих ожирением женщин, использующих КОК, отсутствует более высокий риск острого инфаркта миокарда или инсульта, чем у страдающих ожирением лиц, не использующих эти средства. Имеются ограниченные данные относительно изменения эффективности КОК в зависимости от массы тела или ИМТ. У женщин во всех категориях ИМТ получено сходное увеличение массы тела в течение 3 мес применения КОК и влагалищного кольца. Эффективность пластыря снижалась у женщин, которые весили >90 кг; однако не обнаружено никакой корреляции между риском наступления беременности и величиной ИМТ
от менархе и до <18 лет и ИМТ≥30 кг/м ²	2	
Хирургическое лечение ожирения в анамнезе:		
рестриктивные процедуры: операции, уменьшающие объем желудка	1	Ограниченные данные не продемонстрировали существенного снижения эффективности ОК среди женщин, которым выполнены операции, уменьшающие объем желудка (бандажирование желудка). Ограниченные данные не продемонстрировали существенного снижения эффективности ОК у женщин, которые подверглись билиопанкреатическому шунтированию, однако данные фармакокинетических исследований показали противоречивые результаты эффективности ОК среди женщин, которые подверглись тоще-подвздошному шунтированию. При проведении бариатрических хирургических процедур, связанных с мальабсорбтивным компонентом, возможно снижение эффективности оральной контрацепции вследствие послеоперационных осложнений, таких как длительная диарея и/или рвота
мальабсорбтивные процедуры: операции, ведущие к снижению всасывания питательных веществ и потребления калорий за счет укорочения функциональной длины тонкого кишечника	КОК – 3 пластырь, вагинальное кольцо – 1	
Примечание: здесь и в табл. 6–9, 11: ИМТ – индекс массы тела; здесь и в табл. 6, 7: HbA _{1c} – гемоглобин.		

пользоваться недостаточно аккуратно). Эти состояния приведены в табл. 3.

Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции 2023 разработаны с учетом состояний, которые определяются как та или иная индивидуальная особенность или установленное патологическое состояние, на фоне которого применяется тот или иной метод контрацепции (например, СД, артериальная гипертензия). Предполагается, что как в национальных программах, так и в планах работы медицинских учреждений и служб по планированию семьи определены наиболее совершенные методы выявления этих состояний в соответствии с их значимостью для системы здравоохранения. Чаще всего самые надежные сведения получают при сборе анамнеза. Иногда врачу приходится консультироваться с врачами других специальностей.

Состояния, влияющие на приемлемость использования каждого метода контрацепции, относят к одной из четырех категорий (табл. 4).

Комбинированные гормональные контрацептивы

К комбинированным гормональным контрацептивам – КГК (табл. 5) относятся таблетки, пластырь и вагинальное кольцо.

Методы контрацепции, содержащие только прогестины (прогестиновые контрацептивы – ПК)

Методы, содержащие только прогестины (табл. 6), включают в себя таблетки, инъекции и имплантаты. Инъекции в Российской Федерации не используются, поэтому не описаны.

Таблица 6. ПК			
Table 6. Progestin contraceptives			
Состояние	ПОК	Имплантаты	Научные доказательства/пояснения
Эндокринные заболевания			
СД:			
гестационный СД в анамнезе	1	1	В двух небольших исследованиях установлено, что ПК не оказывали влияния на уровень липидов в плазме крови у пациенток с гестационным СД в анамнезе. Не существует убедительных доказательных данных в отношении развития инсулинонезависимого СД у лиц с анамнезом гестационного СД, принимавших ПК
без поражения сосудов:			
а) инсулинонезависимый	2	2	
б) инсулинзависимый [§]	2	2	Ограниченные данные о приеме ПК (ПОК, ЛНГ-имплантатов) лицами с инсулинзависимым, а также инсулинонезависимым СД свидетельствуют, что эти методы оказывают минимальное влияние на краткосрочный и долгосрочный контроль заболевания (например, на уровень HbA _{1c}), маркеры гемостаза или липидный профиль
СД тяжелого течения (микро- и макроангиопатия, нефропатия, ретинопатия, нейропатия) [§]	2	2	
длительность СД > 20 лет [§]	2	2	
Болезни щитовидной железы:			
простой зоб (эутиреоз)	1	1	
гипертиреоз	1	1	
гипотиреоз	1	1	
Ожирение:			
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	1	1	Одно небольшое исследование не выявило увеличения массы тела по сравнению с исходными данными среди подростков, получавших Норплант, вне зависимости от массы тела в начале применения препарата. В России в аптечных сетях имеется только имплантат, содержащий этоноргестрел, данных об изменении массы тела при использовании которого в доступной нам литературе не обнаружено
от менархе и до < 18 лет и ИМТ ≥ 30 кг/м ²	1	1	
Хирургическое лечение ожирения в анамнезе [§] :			
рестриктивные процедуры: операции, уменьшающие объем желудка	1	1	Ограниченные данные не продемонстрировали существенного снижения эффективности ОК среди женщин, которым выполнены операции, уменьшающие объем желудка (бандажирование желудка)
мальабсорбтивные процедуры: операции, ведущие к снижению всасывания питательных веществ и потребления калорий за счет укорочения функциональной длины тонкого кишечника	3	1	Ограниченные данные не продемонстрировали существенного снижения эффективности ОК среди женщин, которые подверглись билиопанкреатическому шунтированию, однако данные фармакокинетических исследований показали противоречивые результаты эффективности ОК среди женщин, которые подверглись тоще-подвздошному шунтированию. При проведении бариатрических хирургических процедур, связанных с мальабсорбтивным компонентом, возможно снижение эффективности оральной контрацепции вследствие послеоперационных осложнений, таких как долгосрочная диарея и/или рвота. При использовании имплантатов снижения контрацептивной эффективности не обнаружено

[§]Здесь и далее. Состояния, повышающие вероятность развития тяжелых осложнений в результате нежелательной беременности.

Примечание. ПОК – прогестиновые оральные контрацептивы.

[§]Здесь и далее. Состояния, повышающие вероятность развития тяжелых осложнений в результате нежелательной беременности.

Примечание. ПОК – прогестиновые оральные контрацептивы.

Таблица 7. ВМК			
Table 7. Intrauterine methods of contraception			
Состояние	Категория		Научные доказательства/пояснения
	Су-ВМС	ЛНГ-ВМС	
Эндокринные заболевания			
СД:			
гестационный СД в анамнезе	1	1	Ограниченные доказательства по использованию ЛНГ-ВМС у женщин с инсулинзависимым и инсулинонезависимым СД свидетельствуют о том, что этот метод не оказывает значительного влияния на краткосрочный и долгосрочный контроль СД (например, уровни HbA _{1c}), маркеры гемостаза и/или липидный профиль. В связи с чем скрининг на выявление СД перед началом использования ВМК не требуется
без поражения сосудов: инсулинонезависимый инсулинзависимый [§]	1	2	
	1	2	
СД тяжелого течения (микро- и макроангиопатия, нефропатия, ретинопатия, нейропатия) [§]	1	2	
другие сосудистые заболевания или длительность СД>20 лет [§]	1	2	
Болезни щитовидной железы:			
простой зоб (эутиреоз)	1	1	
гипертиреоз	1	1	
гипотиреоз	1	1	
Ожирение:			
ИМТ≥30 кг/м ²	1	1	Скрининг на ожирение не требуется для безопасного начала использования ВМК. Тем не менее измерение массы тела и расчет ИМТ на исходном уровне могут быть полезны для мониторинга любых изменений и консультирования женщин, которые могут быть обеспокоены изменением массы тела, воспринимаемым как связанное с их методом контрацепции
от менархе и до <18 лет и ИМТ≥30 кг/м ²	1	1	

Таблица 8. Барьерные методы контрацепции*

Table 8. Barrier methods of contraception

Состояние	Категория			Научные доказательства/пояснения
	П	С	Д	
Эндокринные заболевания				
СД:				
гестационный СД в анамнезе	1	1	1	
без поражения сосудов: инсулинонезависимый инсулинзависимый [§]	1	1	1	
	1	1	1	
нефропатия/ретинопатия/нейропатия	1	1	1	
СД тяжелого течения (микро- и макроангиопатия, нефропатия, ретинопатия, нейропатия) [§]	1	1	1	
длительность СД>20 лет [§]	1	1	1	
Болезни щитовидной железы:				
простой зоб (эутиреоз)	1	1	1	
гипертиреоз	1	1	1	
гипотиреоз	1	1	1	
Ожирение:				
ИМТ≥30 кг/м ²	1	1	1	При сильном ожирении введение диафрагмы или колпачка может быть затруднено. При увеличении или уменьшении массы тела больше чем на 3 кг необходимо обратиться к консультанту для подбора наиболее оптимального размера диафрагмы
от менархе и до <18 лет и ИМТ ≥30 кг/м ²	1	1	1	
Хирургическое лечение ожирения в анамнезе [§] :				
рестриктивные процедуры: операции, уменьшающие объем желудка	1	1	1	
мальабсорбтивные процедуры: операции, ведущие к снижению всасывания питательных веществ и потребления калорий за счет укорочения функциональной длины тонкого кишечника	1	1	1	

[§]Женщины, для которых беременность является недопустимым риском из-за состояния здоровья, должны знать, что барьерные методы предохранения от беременности могут оказаться неприемлемыми для тех из них, кто не может использовать их регулярно и правильно, поскольку эти методы характеризуются более высоким процентом нежеланных беременностей при несоблюдении правил их применения.

Примечание. П – мужские латексные презервативы, мужские полиуретановые презервативы, женские презервативы, С – спермициды, Д – диафрагма (со спермицидом), цервикальный колпачок.

[§]Женщины, для которых беременность является недопустимым риском из-за состояния здоровья, должны знать, что барьерные методы предохранения от беременности могут оказаться неприемлемыми для тех из них, кто не может использовать их регулярно и правильно, поскольку эти методы характеризуются более высоким процентом нежеланных беременностей при несоблюдении правил их применения.

Примечание. П – мужские латексные презервативы, мужские полиуретановые презервативы, женские презервативы, С – спермициды, Д – диафрагма (со спермицидом), цервикальный колпачок.

Внутриматочные средства контрацепции

Внутриматочные средства контрацепции – ВМС (табл. 7) – это высоконадежные контрацептивные средства длительного действия (5–10 лет). Применение методов обратной долгосрочной контрацепции, включая левоноргестрел (ЛНГ)-содержащие внутриматочные системы (ВМС) – ЛНГ-ВМС, может снизить частоту незапланированной беременности. Вводятся в матку специалистом, владеющим соответствующей техникой установки. Могут содержать металлы (медь, серебро, золото) и гормоны (ЛНГ).

Таблица 9. Женская добровольная хирургическая стерилизация

Table 9. Female voluntary surgical sterilization

Состояние	Категория	Научные доказательства/пояснения
Эндокринные заболевания		
СД:		
гестационный СД в анамнезе	A	Существует риск развития гипогликемии или кетоацидоза при выполнении стерилизации, особенно если уровень сахара в крови не очень хорошо контролируется перед процедурой. Если уровень сахара в крови снизить не удастся, пациента рекомендуется направить в лечебное учреждение соответствующего профиля.
без поражения сосудов:	C	
инсулино-независимый инсулин-зависимый [§]	C	
СД тяжелого течения (микро- и макроангиопатия, нефропатия, ретинопатия, нейропатия) [§]	S	В таких случаях возможно снижение скорости заживления и присутствует высокий риск нагноения раны. Рекомендуется назначение профилактического курса антибиотиков.
длительность СД>20 лет [§]	S	Процент осложнений при проведении стерилизации на фоне СД был выше, чем при выполнении аналогичной операции у женщин, не страдающих СД
Болезни щитовидной железы:		
простой зоб (эутиреоз)	A	При неудовлетворительном контроле заболевания у пациенток есть высокий риск, связанный с проведением анестезии и непосредственно хирургического вмешательства
гипертиреоз	S	
гипотиреоз	A	
Ожирение:		
ИМТ≥30 кг/м ²	C	Проведение стерилизации у женщины с избыточной массой тела может быть связано с дополнительными трудностями, включая повышенный риск нагноения раны и несостоятельность швов. Помимо этого у таких пациенток наблюдается нарушение респираторных функций, и к ним чаще всего приходится применять общую анестезию. Процент осложнений при проведении стерилизации у женщин с избыточной массой тела был выше, чем при выполнении аналогичной операции у женщин, не страдающих ожирением
от менархе и до <18 лет и ИМТ≥30 кг/м ²	Не применимо	
Примечание. Здесь и в табл. 10: А – метод приемлем, С – необходима особая осторожность, S – необходимы специальные условия.		

Примечание. Здесь и в табл. 10: А – метод приемлем, С – необходима особая осторожность, S – необходимы специальные условия.

В настоящее время инертные внутриматочные средства не используются. Cu-ВМС и ЛНГ-ВМС могут быть введены в полость матки в I или II фазы менструального цикла, если есть достаточная уверенность в том, что женщина не беременна. Также установка возможна при неосложненном послеабортном и послеродовом периодах. После введения металлсодержащих и ЛНГ-ВМС дополнительная контрацептивная защита не требуется. Ведущие международные организации выступают за использование ВМС (включая ЛНГ-ВМС) у широкого круга женщин, независимо от их возраста или наличия родов в анамнезе.

Барьерные методы контрацепции

К барьерным методам контрацепции (табл. 8) относятся мужские и женские презервативы, диафрагмы/шеечные колпачки и спермициды.

Добровольная хирургическая стерилизация

В Российской Федерации проведение медицинской стерилизации регламентируется статьей 54 раздела VI «Об ос-

Таблица 10. Категории для добровольной стерилизации мужчин и женщин
Table 10. Categories for voluntary sterilization of males and females

Категории	Примечания	
A	Операция возможна	Нет никаких причин медицинского характера, заставляющих отказать в стерилизации
C	Операцию можно провести, но с осторожностью	Операцию выполняют в плановом порядке, но с более тщательной подготовкой, принятием определенных мер предосторожности и проведением консультаций
D	Операцию следует отложить	Операцию откладывают до тех пор, пока не будет уточнен диагноз и проведено лечение или пока состояние больного не изменится. На некоторое время можно предложить другой метод контрацепции
S	Необходимы особые условия	Операция возможна только при достаточном опыте хирурга и прочего персонала и хорошей оснащенности медицинского учреждения (в том числе наличии оборудования для общей анестезии). Следует определиться с наиболее подходящими для пациента методикой операции и методом обезболивания. Если пациенту необходимы дополнительные консультации или операция откладывается по иным причинам, на некоторое время можно предложить другой метод контрацепции

Примечание. D – рекомендуется отсрочка.

новах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: «Медицинская стерилизация как специальное вмешательство с целью лишения человека способности к воспроизводству потомства или как метод контрацепции может быть проведена только по письменному заявлению гражданина не моложе тридцати пяти лет или имеющего не менее двух детей, а при наличии медицинских показаний и согласия гражданина – независимо от возраста и наличия детей». Медицинские показания для хирургической стерилизации определены Приказом Минздрава России от 18 марта 2009 г. №121н «Об утверждении перечня медицинских показаний для медицинской стерилизации».

Добровольная хирургическая стерилизация мужчин и женщин является средством постоянной необратимой контрацепции, предназначена для лиц, не планирующих больше деторождение.

Добровольная женская хирургическая стерилизация. Существует три наиболее распространенных способа хирургической стерилизации женщин: минилапаротомия, лапароскопия с пересечением маточных труб или их перевязкой (табл. 9, 10).

Средства неотложной (экстренной) контрацепции

Неотложная (экстренная) контрацепция – это метод контрацепции, применяемый женщинами в течение нескольких часов или дней после незащищенного полового акта с целью предотвратить беременность, прежде чем она наступит. Иногда эту контрацепцию называют посткоитальной (табл. 11). В качестве средств экстренной контрацепции допускается применять гормональные таблетки или медьсодержащие внутриматочные средства. Эти методы не являются абортными.

Пандемия COVID-19 и контрацепция

Сохранение репродуктивного здоровья женщин и обеспечение безопасного материнства – приоритетная задача современной медицины во всем мире. Безусловно, она

Таблица 11. Методы неотложной контрацепции
Table 11. Emergency contraceptive methods

Состояние	Категория			Научные доказательства/пояснения
	КОК	ЛНГ	УПА	
Ожирение	1	1	1	Таблетки экстренной контрацепции могут оказаться менее эффективными для женщин с ИМТ ≥ 30 кг/м ² , чем для женщин с ИМТ < 25 кг/м ² . Несмотря на это, нет опасений в отношении безопасности. Данные ограничиваются одним исследованием, которое предполагает, что женщины с ожирением и ИМТ ≥ 30 кг/м ² имеют повышенный риск забеременеть после применения контрацептива с ЛНГ по сравнению с женщинами с ИМТ < 25 кг/м ² . Два других исследования предполагают, что женщины с ожирением также имеют повышенный риск беременности после применения УПА по сравнению с женщинами, не имеющими ожирения, хотя это увеличение риска было незначительным в 1-м исследовании.

Примечание. УПА – улипристала ацетат.

должна решаться комплексно с учетом социальных, экономических, демографических и медицинских проблем, стоящих перед обществом в целом и перед каждой страной в частности. Несмотря на то что на протяжении последних 5 лет количество аборт в России неуклонно снижается, оно все равно остается довольно высоким.

Консультирование по вопросам контрацепции является обязанностью акушера-гинеколога.

В настоящее время наиболее эффективными для защиты от незапланированной беременности являются гормональные контрацептивы (ЛНГ-ВМС, имплантаты, ОК), самые часто применяемые из которых – КОК.

Сомнения в назначении КОК основаны на результатах лабораторных исследований *in vitro* прокоагулянтной активности компонентов КОК, а не на результатах клинических исследований. Следует отметить, что риск тромбозов при приеме КОК очень мал и составляет всего 3–9 случаев на 10 тыс. женщин-лет. У женщин, не использующих КОК, этот показатель был также небольшим, 1–5 эпизодов на 10 тыс. женщин-лет. Это значительно меньше, чем риск тромбозов, например, при беременности или в раннем послеродовом периоде, где он составляет 29–300 случаев на 10 тыс. женщин-лет. Таким образом, защита от нежелательной беременности с помощью КОК может способствовать снижению рисков венозной тромбоэмболии (ВТЭ), связанных с нежелательной беременностью.

В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей течения COVID-19, разработка новых средств его профилактики и лечения, всех сопутствующих вопросов. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома. У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и ВТЭ.

Однако отсутствие тромбозов периферических вен у женщин с окклюзией сосудов легких ставит под сомнение роль повышения коагуляционного потенциала в целом. У пациентов с COVID-19 повышение тромбообразования

связано с массивным повреждением эндотелия сосудов (так называемый внешний путь свертывания), а не с повышением уровня факторов коагуляции как таковых.

Известно, что прогрессирование COVID-19 снижается в случае повышения экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2) в клетках эндотелия, особенно в легких или в сердце, где он оказывает сосудорасширяющий, противовоспалительный и антикоагулянтный эффекты. Активность АПФ-2 стимулируют именно эстрогены.

Прекращение приема эстрогенов лишает пациентку их важного эффекта, а именно способности стимулировать выработку АПФ-2 – ключевого фактора снижения смертности от COVID-19. Более того, эстрогены и гестагены (как и прогестерон) способны подавлять цитокиновый шторм, стимулировать выработку антител, эстрадиол обладает противовирусным действием за счет увеличения деградации вируса.

Недавний обзор продемонстрировал, что смертность мужчин в 1,7 раза выше, чем в среднем женщин. В частности, получены данные об уменьшении смертности на 72% у женщин репродуктивного возраста по сравнению с мужчинами, у женщин в постменопаузе этот показатель равен 49,6%. Молодые женщины или женщины с более высоким уровнем эстрогена менее подвержены серьезным осложнениям COVID-19.

Теоретические предпосылки для продолжения приема КОК или рекомендации КОК новым пользовательницам в период пандемии COVID-19 выглядят довольно убедительно. Тем не менее опубликованных результатов и анализа применения КОК все еще недостаточно. В то же время опубликованные на настоящий момент данные демонстрируют позитивные тенденции. Так, опубликованы результаты исследования, где у женщин в возрасте 18–45 лет, принимавших КОК, заболеваемость COVID-19 была ниже, с более низким количеством госпитализаций ($p=0,023$). Авторы пришли к выводу о возможном защитном эффекте эстрогенов в отношении COVID-19.

В другом исследовании (ретроспективном когортном) авторы поставили перед собой цель изучить связь между использованием менопаузальной гормональной терапии или КОК и вероятностью смерти женщин с COVID-19. Изучены данные о 1 863 478 женщинах в возрасте старше 18 лет. Когорта женщин с COVID-19 идентифицирована из компьютеризированных медицинских записей базы данных. Полученные результаты свидетельствуют о том, что менопаузальная гормональная терапия связана со значительно более низкой вероятностью смерти от всех причин у пациенток с COVID-19. Не зарегистрировано случаев смерти от всех причин у женщин, принимавших КОК. Авторы также пришли к выводу, что эстрогены могут иметь защитный эффект для пациенток с COVID-19.

В ряде стран позиция акушеров-гинекологов по вопросу применения КОК уже сформулирована. Так, Американский колледж акушерства и гинекологии заявляет, что, основываясь на текущих данных, акушеры-гинекологи должны продолжать консультировать пациенток и назначать КОК в соответствии с показаниями – исходя из индивидуальных желаний, факторов риска и потребностей пациентки, в том случае если не показана госпитализация по поводу коронавирусной инфекции. При назначении любого метода контрацепции врачи должны учитывать индивидуальные факторы риска ВТЭ и руководствоваться Медицинскими критериями приемлемости для использования контрацептивных средств в США, выпущенными центрами по контролю и профилактике заболеваний.

Королевский колледж акушерства и гинекологии также считает, что женщины, использующие КОК, имеют неболь-

шой повышенный риск тромбообразования, но количество тромбов, которое возникает вследствие этого, очень мало. Пациенткам с COVID-19, если они не находятся в тяжелом состоянии в больнице, не следует внезапно прекращать прием КОК без перехода на другие эффективные средства контрацепции, поскольку это может подвергнуть их риску незапланированной беременности.

Таким образом, в настоящее время имеются научные данные, свидетельствующие о тенденции к нейтральному или даже благоприятному влиянию женских половых стероидов на течение COVID-19. Что касается потенциального положительного влияния эстрогенов на течение COVID-19, необходимы дальнейшие исследования. В то же время в настоящее время нет доказательств возможного повышенного риска ВТЭ у женщин, использующих КОК и инфицированных SARS-CoV-2. Нет также опубликованных исследований, указывающих на то, что эффекты вируса SARS-CoV-2 и КОК могут суммироваться в плане возникновения ВТЭ.

В этой связи в национальные критерии приемлемости методов контрацепции добавлено важное пояснение относительно использования D-димера. Использование уровня D-димера в качестве маркера высокого риска первичного эпизода ВТЭ для бессимптомных пациентов, в том числе женщин, планирующих прием или уже принимающих КОК, в настоящее время нецелесообразно и не может быть рекомендовано в связи с отсутствием достаточной доказательной базы. Исследования, в том числе рандомизированные, оценивающие влияние разных типов ОК на показатели гемостаза, показывают повышение уровня D-димера на фоне приема эстроген-гестагеновых препаратов, в том числе максимально выраженное в первые 3 мес от начала приема контрацептивов. Данные наблюдения подтверждают концепцию динамического изменения прокоагулянтного потенциала комбинированных контрацептивов, в том числе в зависимости от типа и дозы эстрогена и типа гестагена, а также длительности приема, но их недостаточно для рекомендаций рутинного тестирования D-димера как индивидуального маркера высокого риска тромботических осложнений при планировании и на фоне проведения гормональной контрацепции.

Поэтому медицинские сообщества разных стран приходят к выводу, что женщинам, нуждающимся в контрацепции, следует продолжить назначение КГК, исходя из оценки факторов риска и потребностей пациентки. Пациенткам с бессимптомной, легкой или умеренной формами COVID-19, которые не требуют госпитализации, можно продолжать использовать КГК.

Заключение

Национальные критерии приемлемости методов контрацепции 2023, вышедшие в России, призваны стать основным инструментом врача в его ежедневной практике. Пациентки репродуктивного возраста с эндокринопатиями, нуждающиеся в контрацепции, должны получать всю информацию о доступных методах защиты от нежелательной беременности, которые обладают максимальным индексом эффективности и безопасности. Индивидуализированное консультирование является важным условием улучшения доступа к контрацептивному выбору. Данные исследований последних лет позволяют осуществлять персонализированный индивидуальный подход к назначению различных видов контрацепции в зависимости от соматического статуса женщин, наличия гинекологических заболеваний, переносимости лекарственного средства и с учетом предпочтения женщиной того или иного метода лечения. Преимуществом

и выбор метода контрацепции зависят от правильного консультирования пациенток, так как переносимость и продолжительность использования контрацептивов напрямую зависят от тех рекомендаций, которые дает врач-консультант. Индивидуальный подбор методов контрацепции – основа сохранения репродуктивного здоровья женщины.

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

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

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке компании «Байер».

Source of funding. The article is prepared with the support of Bayer.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании «Байер». Компания «Байер» и ее сотрудники не принимали участия в формировании концепции и проведении поисково-аналитической работы, сборе и обработке проанализированных данных, не влияли на анализ и интерпретацию первоисточников, не принимали участия в написании и редактировании текста статьи. Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The article was supported by Bayer. The Bayer company and its employees did not participate in the article's concept formalisation and conduct of search and analytical work, did not influence on collection and processing of primary data, its analysis and interpretation, did not take part in writing and editing the manuscript. The authors declare the absence of other obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

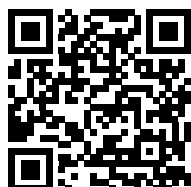
MA-M_QLA-RU-0053-1

Литература/References

1. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 5-е издание, 2015»). М., 2023 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsptsii (Adaptirovannyi dokument "Meditsinskie kriterii priemlemosti ispol'zovaniia metodov kontratsptsii VOZ, 5-e izdanie, 2015"). Moscow, 2023 (in Russian)].
2. Нацун Л.Н. Здоровье женщин репродуктивного возраста. *Society and Security Insights*. 2020;3(3):167-81 [Natsun LN. Zdorov'e zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Society and Security Insights*. 2020;3(3):167-81 (in Russian)].
3. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Режимы контрацепции: повышение приверженности женщин современным комбинированным оральным контрацептивам с максимально коротким безгормональным интервалом. *Гинекология*. 2020;22(2):46-50 [Andreeva EN, Sheremet'yeva EV. Contraception modes: increasing women's commitment to modern combined oral contraceptives with the shortest possible hormone-free interval. *Gynecology*. 2020;22(2):46-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.2.200128
4. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Long-acting reversible contraception (LARC). Clinical guideline. 2005. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/> Accessed: 10.01.2023.
5. Committee Opinion No. 642: increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):e44-8. DOI:10.1097/AOG.0000000000001106
6. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Long-Acting Reversible Contraception Work Group. Practice Bulletin No. 186: long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Obstet Gynecol*. 2017;130(5):e251-69. DOI:10.1097/AOG.0000000000002400
7. Lohr PA, Lyus R, Prager S. Use of intrauterine devices in nulliparous women. *Contraception*. 2017;95(6):529-37. DOI:10.1016/j.contraception.2016.08.011
8. Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Контрацепция с фолатами и клиническая практика. *Гинекология*. 2020;22(6):101-7 [Prilepskaya VN, Bostandzhian LL. Folate contraception and clinical practice. *Gynecology*. 2020;22(6):101-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200585
9. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., и др. Новые национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (2022): вклад в охрану репродуктивного здоровья женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(4):53-60 [Prilepskaya VN, Mezhevitinova EA, Nazarova NM, et al. New national medical acceptance criteria for methods of contraception (2022): contribution to women's reproductive health. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2022;10(4):53-60 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2022-10-4-53-60
10. Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas*. 1982;4(4):315-24. DOI:10.1016/0378-5122(82)90064-0
11. Bastianelli C, Farris M, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(3):315-26. DOI:10.1080/17512433.2017.1271708

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Медикаментозное лечение аденомиоза. Обзор литературы

В.Б. Цхай^{✉1,2}, А.А. Бакунина¹, Г.Т. Микаиллы¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия

Аннотация

Аденомиоз – это гетерогенное гинекологическое заболевание с различными клиническими проявлениями, наиболее распространенными из которых являются обильные менструальные кровотечения и дисменорея. В статье представлен обзор современных знаний о методах медикаментозной терапии аденомиоза, основанных на современном понимании патогенеза этого заболевания. Выполнен поиск научных публикаций в базах данных Cochrane Library, PubMed, eLIBRARY по ключевым словам «аденомиоз», «медикаментозное лечение», «гормональная терапия» за 2017–2022 гг. Проанализированы и обобщены накопленные к настоящему времени научные данные о методах медикаментозного лечения аденомиоза у женщин репродуктивного возраста с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторов ароматазы, мифепристона, внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел, комбинированных оральных контрацептивов, прогестинов.

Ключевые слова: аденомиоз, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторы ароматазы, мифепристон, внутриматочная спираль, высвобождающая левоноргестрел, комбинированные оральные контрацептивы, прогестины

Для цитирования: Цхай В.Б., Бакунина А.А., Микаиллы Г.Т. Медикаментозное лечение аденомиоза. Обзор литературы. Гинекология. 2023;25(2):133–139.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202101

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Medical treatment of adenomyosis: a literature review

Vitaly B. Tskhay^{✉1,2}, Anna A. Bakunina¹, Gulnar T. Mikailli¹

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Federal Siberian Research and Clinical Centre, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Adenomyosis is a heterogeneous gynecologic disease with a range of clinical presentations, the most common being heavy menstrual bleeding and dysmenorrhea. This article provides an overview of current knowledge about the methods of medical therapy for adenomyosis, based on the current understanding of the pathogenesis of the disease. We searched for scientific publications in the Cochrane Library, PubMed, and eLIBRARY databases using the keywords "adenomyosis", "medical treatment", and "hormonal therapy" from 2017 to 2022. We analyzed and summarized the scientific data accumulated to date on the methods of medical treatment of adenomyosis in women of reproductive age using gonadotropin-releasing hormone agonists, aromatase inhibitors, mifepristone, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, combined oral contraceptives, and progestins.

Keywords: adenomyosis, gonadotropin-releasing hormone agonists, aromatase inhibitors, mifepristone, levonorgestrel-releasing intrauterine device, combined oral contraceptives, progestins

For citation: Tskhay VB, Bakunina AA, Mikailli GT. Medical treatment of adenomyosis: a literature review. Gynecology. 2023;25(2):133–139.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202101

Введение

Аденомиоз (АМ) – заболевание, морфологическим проявлением которого является распространение компонентов железистого и стромального слоев эндометрия в миометрий. АМ и эндометриоз отличаются не только патогенез, но и особенностями гистопатологии [1]. В обновленном Международном классификаторе болезней 11-го пересмотра АМ не включен в раздел эндометриоза (GA10 Endometriosis), а выделен в рубрику (GA11 Adenomyosis). В описании к АМ уже не звучит его прежний синоним «эндометриоз матки». По мнению

А.И. Давыдова, это диктует необходимость переосмыслить подходы к диагностике и лечению АМ [2]. Факторы риска развития АМ включают возраст, паритет и предшествующие операции на матке. У большинства пациентов диагноз АМ устанавливался в возрасте от 40 до 50 лет, но в настоящее время все чаще это заболевание диагностируется у молодых пациенток с бесплодием [3].

Считается, что ряд нарушенных механизмов способствует развитию и симптомам АМ, включая передачу сигналов половыми стероидами, пролиферацию и инвазивность

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Цхай Виталий Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», науч. рук. по акушерству и гинекологии ФГБУ ФСНКЦ. E-mail: tchai@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2228-3884

Бакунина Анна Александровна – аспирант каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: b_anna02@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3268-2475

Микаиллы Гюльнар Тельман кызы – ассистент каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: miktsgm@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5803-763X

[✉]Vitaly B. Tskhay – D. Sci. (Med.), Prof., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Federal Siberian Research and Clinical Centre. E-mail: tchai@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2228-3884

Anna A. Bakunina – Graduate Student, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: b_anna02@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3268-2475

Gulnar T. Mikailli – Assistant, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: miktsgm@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5803-763X

эндометрия, а также аберрантный иммунный ответ [4]. По мнению М. Szubert и соавт. (2021 г.), молекулярные исследования за последние несколько лет дали новые данные для глубокого понимания патогенеза АМ, но существует огромное расхождение между исследованиями *in vitro* и реальной практикой [5]. На самом деле патогенез АД остается неясным, и ни одна теория не может объяснить все различные фенотипы заболевания. Кроме того, АМ часто существует с другими гинекологическими заболеваниями, такими как эндометриоз и миома матки, что увеличивает неоднородность имеющихся данных [6, 7].

До недавнего времени АМ характеризовался как клинически запущенное заболевание. В современной клинической практике АМ может быть диагностирован с помощью высокоточных неинвазивных методов благодаря достижениям в области визуализации. Таким образом, сложился новый эпидемиологический сценарий с увеличением числа молодых женщин с диагнозом АМ по данным ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Методы визуализации, включая 2D и 3D-ультразвуковое исследование, а также МРТ, позволяют правильно идентифицировать различные фенотипы АМ (диффузный и/или очаговый) [8, 9].

Медикаментозная терапия с использованием оральных контрацептивов в непрерывном режиме, прогестинов, селективных модуляторов рецепторов эстрогена, селективных модуляторов рецепторов прогестерона, внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), ингибиторов ароматазы, даназола и аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) может временно вызвать регресс АМ и уменьшить симптомы заболевания [5, 10, 11].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) включают в основном для облегчения симптомов дисменореи у пациенток с АМ, но в настоящее время нет отдельных отчетов об исследованиях по применению НПВП для лечения АМ. В то же время К. Baboo и соавт. считают, что НПВП являются первым выбором для контроля боли, связанной с АМ, и единственным выбором для пациенток с потребностями в деторождении [12].

Результаты Кокрановского обзора, опубликованные в 2015 г., показали, что НПВП эффективны при дисменорее, но при этом нет убедительных доказательств того, какие именно НПВП являются наиболее эффективными и безопасными [13]. Более ранний Кокрановский обзор показал, что по сравнению с плацебо НПВП имеют эффект уменьшения менструальной кровопотери, но не так эффективны, как стероидные гормональные препараты [14].

По данным последнего Кокрановского обзора, опубликованного в 2019 г., установлено, что в целом НПВП более эффективны, чем плацебо, в снижении менструальной кровопотери, но менее эффективны, чем транексамовая кислота, даназол или ЛНГ-ВМС. Не выявлено четких доказательств различий эффективности между НПВП и другими методами лечения в уменьшении обильных менструальных кровотечений, но большинство исследований оказалось ненадлежащего качества [15].

Внутриматочные системы, высвобождающие левоноргестрел

В последние годы появилось большое количество публикаций, свидетельствующих о позитивных эффектах ЛНГ-ВМС [16–20]. По мнению А. Соре и соавт. (2020 г.), ЛНГ-ВМС является наиболее эффективной терапией 1-й линии по срав-

нению с пероральными препаратами в отношении поддержания стабильного гормонального уровня и несомненных преимуществ в контрацепции [16].

В проспективном исследовании с участием 1100 китайских женщин изучались долгосрочные эффекты использования ЛНГ-ВМС для лечения симптомного АМ. В целом 374 (33,7%) участницы завершили 60-месячный период лечения с использованием ЛНГ-ВМС. Данные визуальной аналоговой шкалы, вербальной оценочной шкалы, графической оценки кровопотери, уровня гемоглобина, объема матки и уровня СА-125 показали заметные улучшения по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). При этом частота нежелательных явлений составляла $< 10\%$ и не считалась значимой. **Авторы сделали вывод, что длительное применение ЛНГ-ВМС эффективно для лечения симптомного АМ [17].**

В ретроспективном исследовании, проведенном тайваньскими специалистами, представлены клинические результаты эффективности ЛНГ-ВМС у пациенток с диффузным АМ (размерами матки ≥ 12 нед), ассоциированным с дисменореей и/или обильным менструальным кровотечением. Наблюдались значительные улучшения ($p < 0,01$) в отношении дисменореи и менструальных кровотечений, но существенных изменений в объеме матки не произошло. **Авторы считают, что ЛНГ-ВМС является подходящим альтернативным вариантом для лечения дисменореи и обильных менструальных кровотечений перед гистерэктомией у пациенток с обширным диффузным АМ [18].**

Еще одно ретроспективное исследование, проведенное китайскими специалистами, направлено на изучение эффективности ЛНГ-ВМС при различных подтипах АМ. Различные подтипы АМ классифицированы с помощью МРТ и пациенты подразделены на три группы (подтип I – внутренний; подтип II – внешний; подтип III–IV – неопределенный). Доказано, что ЛНГ-ВМС является эффективным подходом к лечению АМ I и II типов [20]. Для разработки более подходящего протокола лечения АМ IV подтипа необходимы дальнейшие исследования из-за высокой частоты неудачных результатов лечения.

Ингибиторы ароматазы

Известно, что аденомиозная ткань содержит стероидные рецепторы, а также ферменты ароматазы и сульфатазы. Метаболизм эстрогенов, включая характер экспрессии ароматазы и регуляцию 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, изменяется в эутопическом эндометрии у женщин с АМ по сравнению с женщинами без этих заболеваний [21]. В 2011 г. опубликован систематический обзор, оценивающий эффективность ингибиторов ароматазы при лечении болевых симптомов, вызванных эндометриозом. Обзор включал результаты 10 публикаций, соответствующих критериям включения; в этих исследованиях в общей сложности участвовала 251 женщина. Авторы сделали вывод, что ингибиторы ароматазы эффективно снижают тяжесть болевых симптомов, связанных с эндометриозом [22].

Результаты систематического обзора, опубликованного в 2019 г., показали, что у пациенток с АМ летрозол так же эффективен, как аналоги ГнРГ, для облегчения дисменореи и диспареунии, но не для уменьшения хронической тазовой боли. Уменьшение объема матки наблюдалось при применении ингибиторов ароматазы, аналогов ГнРГ и ЛНГ-ВМС [23].

А. Badawy и соавт. полагают, что лечение АМ с помощью ингибиторов ароматазы может быть полезным у женщин для временного уменьшения объема кровопотери, когда хирургическое вмешательство по какой-либо причине не

планируется. Также ингибиторы ароматазы могут помочь женщинам с АМ, которые испытывают боль, страдают от аномальных маточных кровотечений, а также тем женщинам, которые хотят сохранить возможность реализации деторождения и свою матку, а также не подходят для хирургического вмешательства [21].

Несмотря на то что ингибиторы ароматазы демонстрируют свою эффективность при обильных менструальных кровотечениях и тазовых болях, необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить их роль и возможность применения в лечении АМ.

Нелекарственные растительные препараты

Последние научные достижения, основанные на изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе развития АМ, позволяют обосновать потенциально эффективные негормональные методы лечения [24–26]. К тому же многие пациенты не смогли достичь ожидаемых результатов после получения традиционных методов лечения, таких как гормонотерапия, вспомогательные репродуктивные технологии, терапия granulocytic колониестимулирующим фактором и клеточная терапия, а затем обратились за помощью к методам комплементарной и альтернативной медицины [25].

Комплексные методы лечения, включающие длительную гормональную терапию, являются экономически затратными в ряде стран (особенно в небогатых странах). По мнению А. Ebert и соавт., альтернативным методом лечения могло бы стать применение ресвератрола, фитоалексина. Ресвератрол затрагивает различные метаболические пути в молекулярной и клеточной области, обладает выраженной антиоксидантной активностью, проапоптотическим, противовоспалительным и антибактериальным действиями [26]. Кроме этого, ресвератрол обладает рядом клинически сверхинтересных механизмов действия, например, таких как ингибирование клеточного цикла, антиоксидантная активность, индукция апоптоза, противовоспалительное, антипролиферативное действие, модуляция ангиогенеза, ингибирование метастазирования, влияние на экспрессию и функцию факторов роста и транскрипции различных протеинкиназ [27, 28].

Антиканцерогенное и антиэстрогенное действие индол-3-карбинола обусловлено его способностью восстанавливать поврежденную ДНК, угнетать активность стимуляторов клеточного цикла, влиять на ядерные транскрипционные факторы, индуцировать апоптоз. Уникальное сочетание антиэстрогенных и антипролиферативных эффектов индол-3-карбинола дает возможность применять его при различных эстрогензависимых состояниях женской репродуктивной системы, в том числе и при АМ [29].

А.И. Давыдов и соавт. акцентируют внимание практикующих врачей на важности включения в комплекс послеоперационной медикаментозной терапии у пациенток с АМ антиоксидантных и антипролиферативных средств негормональной природы, каким является комплекс индол-3-карбинол + ресвератрол. По данным авторов, его применение способствует одновременному решению ряда задач: усилению эффективности гормональных средств за счет снижения оксидативного стресса и уменьшения эстрогенной активности, следовательно, и избыточной пролиферации в клетках миометрии; снижению провоспалительной нагрузки в зоне поражения; купированию важных клинических симптомов АМ, ассоциированных с тазовой болью (дисменорея, диспареуния) [30].

М.И. Ярмолинская и соавт. на основании анализа отечественных и зарубежных литературных источников, а так-

же результатов собственных исследований представили современные данные о применении транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при наружном генитальном эндометриозе и АМ. Авторы резюмируют, что многосторонние фармакологические эффекты этих соединений (антиоксидантный, противовоспалительный, антимикробный, нейропротективный, антиканцерогенный и др.) определяют перспективы их применения. В то же время необходимы дальнейшие исследования для подбора наиболее эффективных доз и схем применения комбинации 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг транс-ресвератрола у больных наружным генитальным эндометриозом и АМ [31].

К. Zhang и соавт. изучили молекулярный механизм лекарственной пары *Cinnamomi ramulus* и *Paris polyphylla* Sm. при лечении АМ на основе сетевой фармакологии и экспериментов на животных. Эксперименты показали, что эта лекарственная пара значительно улучшает патологические изменения эндометриотических поражений у крыс с моделированным АМ. Авторы предполагают, что фармакологический механизм этой лекарственной пары при лечении АМ связан с ингибированием экспрессии генов *PI3K* и *Akt* и стимуляцией апоптоза в эктопических поражениях АМ [32].

Прогестины

В настоящее время прогестины в отечественных и зарубежных руководящих рекомендациях являются препаратами 1-й линии в лечении эндометриоза и АМ [33, 34]. Результаты систематического обзора литературы, опубликованные в 2022 г., свидетельствуют о том, что ЛНГ-ВМС, аналоги диеногеста и ГнРГ эффективны в уменьшении боли, объема матки и менструального кровотечения у женщин с АМ. Однако эти данные в основном получены в условиях, не связанных с масштабными многоцентровыми исследованиями [19].

Диеногест как прогестаген IV поколения объединяет свойства и производных 19-нортестостерона, и производных прогестерона. Диеногест не только обладает выраженной прогестагеновой активностью, но и не оказывает андрогенного, антиэстрогенного и кортикоидоподобного влияния. Он практически не действует на метаболизм липидов, что сближает его с натуральным прогестероном [30]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2019 г., диеногест оказался более эффективным для уменьшения тазовой боли по сравнению с плацебо или гозерелином, но менее эффективен для контроля кровотечения, чем аналоги ГнРГ [23].

Согласно полученным результатам рандомизированного клинического исследования А. Hassanin и соавт. диеногест более эффективен в снижении выраженности болевого синдрома, снижении объема менструальной кровопотери, уменьшении объема матки и кровотока в маточных артериях по сравнению с комбинированными оральными контрацептивами (КОК). С другой стороны, прием диеногеста связан с более высоким риском развития побочных эффектов [35].

Преимущества диеногеста по сравнению с агонистами ГнРГ связаны с более низкой частотой симптомов гипотестостеронии и минимальным изменением минеральной плотности костной ткани. Наиболее распространенные побочные эффекты, которые вызывает диеногест, включают метроррагии, головные боли и запоры [36]. Причины метроррагии, распространенного побочного эффекта диеногеста, точно не ясны, но их связывают с нарушением маточного гемостаза из-за патологически измененного миометрии и увеличения площади эндометрия. Ретроспек-

тивное исследование N. Оно и соавт. выявило, что этот побочный эффект сводится к минимуму, если назначать диеногест пациенткам с максимальной толщиной миометрия 4 см, длиной тела матки 4,5 см и расположением основного очага АМ на задней стенке матки [37].

В настоящее время ведутся исследования о возможности длительного назначения диеногеста для лечения АМ [38, 39]. По результатам ретроспективного когортного исследования K. Neriishi и соавт. сделан вывод, что препарат может назначаться вплоть до наступления менопаузы и в качестве альтернативы гистерэктомии [38].

Имеются очень ограниченные данные, касающиеся использования гидрогестерона при АМ, поэтому достоверных выводов сделать нельзя. Прогестины показаны для симптоматического лечения боли, вызванной эндометриозом, когда показаны длительные или повторные курсы лечения. Пероральные прогестины имеют преимущества перед другими препаратами по соотношению между затратами и эффективностью, а побочные их эффекты в большинстве случаев менее значительные. Дидрогестерон особенно подходит в тех случаях, когда женщина желает забеременеть, а также предотвратить проблемы, связанные с обильными кровотечениями [40].

В 2021 г. опубликованы результаты метаанализа, целью которого стало выяснить влияние гидрогестерона в сочетании с летрозолом на эффективность, уровни половых гормонов и серологические показатели у пациенток с эндометриозом [41]. В это исследование включено в общей сложности 19 рандомизированных клинических исследований с участием 1591 пациента. Результаты показали, что дидрогестерон в сочетании с летрозолом может значительно снизить уровни фактора роста эндотелия сосудов, онкомаркера СА-125, эстрогена (Е2), прогестерона, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. Кроме того, общая эффективность лечения оказалась значительно выше в экспериментальной группе ($p < 0,00001$) по сравнению с контролем.

В настоящее время в России завершено многоцентровое исследование «ОРХИДЕЯ» по изучению эффективности применения гидрогестерона в терапии эндометриоза. Исследование с участием 350 пациенток продемонстрировало достоверную эффективность двух схем лечения гидрогестероном в отношении уменьшения хронической тазовой боли. Также показана его эффективность в уменьшении выраженности дисменореи, улучшении качества жизни и сексуального благополучия [42]. К тому же показано, что гидрогестерон предоставляет дополнительный выбор врачу и пациенткам, так как имеет два режима терапии: непрерывный и пролонгированный циклический режим с 5 по 25-й день менструального цикла, при этом доза может составлять 30 или 40 мг в день.

Результаты исследования, представленные В.Ф. Беженарем и соавт. в 2021 г., доказывают необходимость комбинированного хирургического и пролонгированного лечения гидрогестероном, при этом подтверждена высокая эффективность длительной терапии эндометриоз-ассоциированной боли, бесплодия и профилактики рецидива эндометриоза при применении гидрогестерона в течение 12 мес [43].

Антагонисты ГнРГ

Известно, что нарушение передачи сигналов половыми стероидами, в частности гиперэстрогения и последующая резистентность к прогестерону, играют ключевую роль в его патогенезе, поэтому для лечения симптомов, связанных с

АМ, использовались различные антиэстрогенные средства. Среди них антагонисты ГнРГ завоевывают популярность, и в недавних исследованиях сообщается об эффективном регрессе патологических очагов и облегчении симптомов заболевания [4].

В обзоре, представленном М.И. Ярмолинской и соавт., продемонстрированы преимущества и хорошая терапевтическая эффективность пероральных препаратов – антагонистов ГнРГ у пациенток с эндометриозом и миомой матки: во-первых – отсутствие недостатков инъекционных форм, во-вторых – быстрое и обратимое подавление секреции гонадотропинов (без фазы «вспышки»), а также возможность титрования дозы до желаемой степени подавления секреции гонадотропинов [31].

Антагонисты ГнРГ радикально не подавляют циркулирующий лютеинизирующий гормон, и их влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось можно легко обратить вспять. Это является ключевым преимуществом антагонистов ГнРГ в терапии пациентов, желающих сохранить фертильность, по сравнению с агонистами ГнРГ [44]. На основании этого А. Borini и соавт. высказали предположение, что использование линзаголикса может стать более эффективным по сравнению с текущими методами лечения АМ до вспомогательных репродуктивных технологий, при этом обладая характеристиками гибкости, типичными для протоколов антагонистов ГнРГ, принятых для стимуляции яичников [45].

В статье О. Donnez и J. Donnez сообщалось об использовании антагониста ГнРГ Линзаголикса для лечения пациентки с тяжелым АМ. Во время 12-недельного курса линзаголикса по 200 мг/сут у пациентки сохранялась аменорея, и она отметила очень значительное уменьшение симптомов. На МРТ объем матки уменьшился с 875 см³ до 290 см³, а аденомиотические поражения значительно регрессировали. Это первое сообщение об использовании линзаголикса, нового перорального антагониста ГнРГ, который значительно уменьшил размер поражения и улучшил качество жизни у пациента с тяжелым АМ [46].

Комбинированные оральные контрацептивы

Под влиянием КОК происходят децидуализация и последующая атрофия эндометрия. Этот эффект позволяет облегчить симптомы дисменореи и меноррагии у пациенток с АМ благодаря наступлению аменореи. У 2/3 женщин с симптоматическим АМ удается достичь долгосрочного контроля над болью при приеме КОК [5]. В систематическом обзоре С. Benetti-Pinto и соавт. приведены сведения о сравнении эффективности КОК и ЛНГ-ВМС в терапии АМ. Прием КОК, содержащего 75 мкг гестодена + 30 мкг этилэстрадиола, по схеме 21/7 позволил добиться снижения выраженности боли, продолжительности кровотечения, уменьшения объема матки. Однако по всем оцениваемым параметрам КОК менее эффективны, чем ЛНГ-ВМС [23].

А. Nassanin и соавт. по результатам рандомизированного клинического исследования пришли к выводу, что КОК после приема в течение 6 мес купируют симптомы, связанные с АМ, но менее эффективны, чем диеногест. Однако диеногест связан с большим риском побочных эффектов [35].

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона проявляют активность агонистов и антагонистов прогестерона. При отсутствии прогестерона они действуют как слабые прогестины, в присутствии прогестерона в некоторых тканях имеют антигестагенную активность. Их влияние на

эндометрий ингибирует пролиферацию клеток, воспаление, уменьшает боль и кровотечение. Именно эти свойства обосновывают потенциал селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении АМ [9, 10].

M. Gracia и соавт. провели ретроспективное контролируемое исследование с целью определения эффективности улипристала ацетата в терапии ряда частых симптомов АМ у пациенток с миомой матки и сопутствующим АМ. Применение препарата в течение 12 нед в двух группах пациенток (с миомой матки и сопутствующим АМ – основная группа; с миомой матки – контрольная группа) позволило достичь оптимального контроля над кровотечением и уменьшить выраженность болевого синдрома намного эффективнее в основной группе. Серьезных побочных эффектов у участников исследования не выявлено [47].

Есть данные, что азоприснил и талапристона ацетат уменьшают боль, связанную с эндометриозом и АМ [10]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить возможность применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона у пациентов с АМ.

Агонисты гормонов гонадотропных рецепторов

Аналоги ГнРГ оказывают антипролиферативный эффект в миометрии, воздействуя на рецепторы ГнРГ, а также имеют гипотрогенный эффект за счет подавления секреции гонадотропинов. Кроме того, аналоги ГнРГ индуцируют апоптоз, уменьшая ангиогенез и воспаление, в аденомиотических тканях [11]. Благодаря своим эффектам – уменьшению объема матки и снижению выраженности симптомов – аналоги ГнРГ можно рассматривать в качестве патогенетической терапии АМ [4, 48, 49]. Предложены различные режимы терапии: монотерапия агонистами ГнРГ или в сочетании с эстрогенами/прогестинами [16, 49, 50].

Е. Andreeva и соавт. представили результаты многоцентрового исследования, проведенного в России. Всего в нем участвовали 465 пациенток с АМ и эндометриозом, получавших трипторелин по 3,75 мг каждые 28 дней до 6 мес. Через 6 мес после последней инъекции препарата зарегистрированы уменьшение выраженности обильных маточных кровотечений, дисменореи и тазовой боли ($p < 0,0001$). В течение 9 мес после прекращения терапии у 116 пациенток наступила беременность [48].

Мощный антиэстрогенный эффект агонистов ГнРГ вызывает побочные менопаузальные эффекты, поэтому препараты этой группы обычно не назначают больше чем на 6 мес. Также есть данные, что после отмены терапии происходит рецидивирование АМ [4, 51].

Блокаторы прогестероновых рецепторов

Мифепристон является синтетическим стероидным препаратом с антипрогестагенным эффектом (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов), не обладающим гестагенной активностью. Результаты последних исследований продемонстрировали, что мифепристон снижает секрецию интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α из эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, ограничивает инфильтрацию и дегрануляцию тучных клеток в эутопическом и эктопическом эндометрии и снижает плотность нервных волокон путем ингибирования миграционной способности нервных клеток при АМ. Отмечено, что мифепристон может значительно облегчить дисменорею при АМ [52].

В исследовании X. Che и соавт. установлено, что мифепристон ингибирует миграцию эпителиальных клеток эндометрия и стромальных клеток за счет снижения экспрессии

CXCR4 и ограничивает инвазию эпителиальных клеток эндометрия за счет подавления эпителиально-мезенхимального перехода при АМ. Авторы также обнаружили, что лечение мифепристоном уменьшает объем матки, концентрацию СА-125 и увеличивает концентрацию гемоглобина в сыворотке крови у пациентов с АМ. Таким образом, показано, что мифепристон может служить новым терапевтическим препаратом при лечении АМ [53].

Заключение

Медикаментозное лечение АМ требует пожизненного плана ведения, поскольку это заболевание оказывает негативное влияние на качество жизни с точки зрения менструальных симптомов, фертильности и исхода беременности, а также имеет определенный онкологический риск [7]. Выбор медикаментозного препарата должен основываться на возрасте пациентки, симптомах заболевания, размерах матки, требованиях к фертильности и финансовых возможностях. Консервативное лечение необходимо в той группе пациенток с АМ, которые требуют сохранения или восстановления фертильности, а также улучшения качества жизни. Однако исследования, посвященные теме медикаментозного лечения АМ, встречаются относительно редко [54]. В этой статье представлен обзор современных знаний о методах медикаментозной терапии АМ, основанных на современном понимании патогенеза этого заболевания.

Результаты нескольких клинических исследований, посвященных медикаментозному лечению АМ, показали, что в настоящее время ни один препарат не предназначен непосредственно для лечения этого заболевания, к тому же отсутствуют конкретные рекомендации, которым необходимо следовать [11]. При этом отмечено, что медикаментозное лечение АМ эффективно для уменьшения симптомов заболевания (боли и аномальных маточных кровотечений). В то же время методы медикаментозного лечения, включая гормональную терапию, не дали удовлетворительных результатов у женщин с бесплодием, планирующих беременность [5]. На сегодняшний день имеются ограниченные данные об эффективности различных вариантов медикаментозного лечения АМ в отношении исходов фертильности, опубликованы только ретроспективные оценки или небольшие серии случаев [55, 56]. На основе полученных учеными новых данных о патогенетических механизмах АМ разрабатываются новые препараты для его лечения, такие как селективные модуляторы рецепторов прогестерона, ингибиторы ароматазы, вальпроевая кислота и антитромбоцитарная терапия [57]. При этом необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований для сравнения эффективности различных медикаментозных препаратов и установления единого алгоритма лечения АМ.

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.Б. Цхай – разработка концепции статьи, написание, редактирование статьи; А.А. Бакунина – сбор и анализ материала, написание статьи; Г.Т. Микаиллы – сбор и анализ материала, написание статьи.

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

VB Tskhay – article concept development, article writing, editing; AA Bakunina – collection and analysis of material, writing an article; GT Mikailli – collection and analysis of material, article writing.

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

- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент*. 2020;18(4):34-40 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, et al. Effectiveness of Complex Therapy of Pelvic Pain Associated with Adenomyosis. *Difficult Patient*. 2020;18(4):34-40 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10028
- Давыдов А.И., Таирова М.Б., Михалева Л.М., и др. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(2):117-24 [Davydov AI, Tairova MB, Mikhaleva LM, et al. Adenomyosis. What Has Changed Since The Advent of ICD-11? *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(2):117-24 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-2-117-124
- Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, et al. Adenomyosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(5):1027-31. DOI:10.1007/s10815-022-02476-2
- Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine Adenomyosis: From Disease Pathogenesis to a New Medical Approach Using GnRH Antagonists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):9941. DOI:10.3390/ijerph18199941
- Szuber M, Koziróg E, Olszak O, et al. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1235. DOI:10.3390/ijerph18031235
- Schrager S, Yogendran L, Marquez CM, Sadowski EA. Adenomyosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2022;105(1):33-8.
- Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. DOI:10.12688/f1000research.17242.1
- Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392-411. DOI:10.1093/humupd/dmz049
- Orlov S, Jokubkiene L. Prevalence of endometriosis and adenomyosis at transvaginal ultrasound examination in symptomatic women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(5):524-31. DOI:10.1111/aogs.14337
- Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):696-700. DOI:10.1080/09513590.2016.1197200
- Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):398-405. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.01.013
- Baboo KD, Chen Z, Zhang X. Progress on medical treatment in the management of adenomyosis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;48(2):142-7. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.04.04
- Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD001751. DOI:10.1002/14651858.CD001751.pub3
- Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000400. DOI:10.1002/14651858.CD000400.pub2
- Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD000400. DOI:10.1002/14651858.CD000400.pub4
- Cope AG, Ainsworth AJ, Stewart EA. Current and Future Medical Therapies for Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2-03):151-6. DOI:10.1055/s-0040-1719016
- Li L, Leng J, Jia S, Lang J. Treatment of symptomatic adenomyosis with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(3):357-63. DOI:10.1002/ijgo.12887
- Park DS, Kim ML, Song T, et al. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(4):412-5. DOI:10.1016/j.tjog.2014.05.009
- Rathinam KK, Abraham JJ, S HP, et al. Evaluation of pharmacological interventions in the management of adenomyosis: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(4):531-45. DOI:10.1007/s00228-021-03256-0
- Chen S, Wang J, Sun W, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device is associated with different subtypes of adenomyosis: a retrospective study. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1356. DOI:10.21037/atm-20-3420
- Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):489-95. DOI:10.1111/j.1600-0412.2012.01350.x
- Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:89. DOI:10.1186/1477-7827-9-89
- Benetti-Pinto CL, Mira TAA, Yela DA, et al. Pharmacological Treatment for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review. Tratamento farmacológico para adenomiose sintomática: revisão sistemática. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(9):564-74. DOI:10.1055/s-0039-1695737
- Kobayashi H. Molecular Targets for Nonhormonal Treatment Based on a Multistep Process of Adenomyosis Development. *Reprod Sci*. 2023;30(3):743-60. DOI:10.1007/s43032-022-01036-4
- Lin J, Ma H, Li H, et al. The Treatment of Complementary and Alternative Medicine on Female Infertility Caused by Endometrial Factors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:4624311. DOI:10.1155/2022/4624311
- Ebert AD, Макаренко Т.А., Цхай В.Б., и др. Альтернативные методы лечения эндометриоза: Ресвератрол и его комбинация с гормонотерапией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;2:106-8 [Ebert AD, Makarenko TA, Tskhay VB, et al. Alternative Methods of Treatment of Endometriosis: Resveratrol and its Combination with Hormonotherapy. *Siberian Medical Review*. 2018;2:106-8 (in Russian)]. DOI:10.20333/2500136-2018-2-106-108
- Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):CD009590. DOI:10.1002/14651858.CD009590.pub2
- Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No.015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(12):1104-18. DOI:10.1055/s-0034-1383187
- Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:65-9 [Khashukoeva AZ, Khlynova SA, Ilyina IYu, Kerchelaeva SB. Estrogen-dependent Conditions of the Female Reproductive System: Possibilities of Nonhormonal Therapy Using Indole-3-carbinol. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;5:65-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.5.65-69
- Давыдов А.И., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Таирова М.Б. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):155-61 [Davydov AI, Chilova RA, Lebedev VA, Tairova MB. Adenomyosis and Oxidative Stress. Rationale for Comprehensive Approach to Treatment of Patients of Reproductive Age. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(6):155-61 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-6-155-161
- Ярмолинская М.И., Хачатурян А.Р., Андреева Н.Ю., Пьянкова В.О. Современные возможности и перспективы при-

- менения пероральной формы антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):78-83 [Yarmolinskaya MI, Khachatryan AR, Andreeva NYu, Pyankova VO. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Antagonists: Contemporary Possibilities and Perspectives of Application. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):78-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202605178
32. Zhang K, Zhou Z, Wang C, et al. Mechanism Study of Cinnamomi Ramulus and Paris polyphylla Sm. Drug Pair in the Treatment of Adenomyosis by Network Pharmacology and Experimental Validation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:2624434. DOI:10.1155/2022/2624434
 33. Клинические рекомендации «Эндометриоз». М.: POAG, 2020 [Klinicheskiye rekomendatsii "Endometriosis". Moscow: ROAG, 2020 (in Russian)].
 34. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):CD003678. DOI:10.1002/14651858.CD003678.pub
 35. Hassanin AI, Youssef AA, Yousef AM, Ali MK. Comparison of dienogest versus combined oral contraceptive pills in the treatment of women with adenomyosis: A randomized clinical trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154(2):263-9. DOI:10.1002/ijgo.13600
 36. Hirata T, Izumi G, Takamura M, et al. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(10):726-9. DOI:10.3109/09513590.2014.926882
 37. Ono N, Asano R, Nagai K, et al. Evaluating the safety of dienogest in women with adenomyosis: A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(4):1433-40. DOI:10.1111/jog.14612
 38. Neriishi K, Hirata T, Fukuda S, et al. Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(8):1439-44. DOI:10.1111/jog.13674
 39. Lazaridis A, Grammatas AL, Spencer S, Hirsch M. Nonsurgical management of adenomyosis: an overview of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2022;34(5):315-23. DOI:10.1097/GCO.0000000000000810
 40. Schweppe KW. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas*. 2009;65(Suppl. 1):S23-7. DOI:10.1016/j.maturitas.2009.11.011
 41. Sun S, Zhang H, Zhong P, Xu Z. The Effect of Letrozole Combined with Dydrogesterone for Endometriosis in China: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9946060. DOI:10.1155/2021/9946060
 42. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Козаченко А.В., и др. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза: ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020;8(4):79-81 [Sukhikh GT, Adamyan LV, Kozachenko AV, et al. Dydrogesterone for the Treatment of Confirmed Endometriosis: Key Findings from an Observational Open Multicentre Study in a Real Clinical Setting. *Obstetrics And Gynecology. News. Views. Education*. 2020;8(4):79-81 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2020-14006
 43. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., и др. Целесообразность длительной гормональной терапии эндометриоза после хирургического лечения. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:134-42 [Bezhenar VF, Kruglov SYu, Kuzmina NS, et al. Effectiveness of Long-term Hormone Therapy for Endometriosis After Surgical Treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;4:134-42 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.4.134-142
 44. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans MM. Conservative Management of Uterine Adenomyosis: Medical vs. Surgical Approach. *J Clin Med*. 2021;10(21):4878. DOI:10.3390/jcm10214878
 45. Borini A, Coticchio G. Gonadotropin-releasing hormone antagonist linzagolix: possible treatment for assisted reproduction patients presenting with adenomyosis and endometriosis? *Fertil Steril*. 2020;114(3):517-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.06.003
 46. Donnez O, Donnez J. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (linzagolix): a new therapy for uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2020;114(3):640-5. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.04.017
 47. Gracia M, Alcalá M, Ferreri J, et al. Ulipristal Acetate Improves Clinical Symptoms in Women with Adenomyosis and Uterine Myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(7):1274-80. DOI:10.1016/j.jmig.2018.04.002
 48. Andreeva E, Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;151(3):347-54. DOI:10.1002/ijgo.13341
 49. Tskhay V, Schindler AE, Mikailly G. Operation, hormone therapy and recovery of the patients with severe forms of adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(8):647-50. DOI:10.1080/09513590.2017.1397116
 50. Цхай В.Б. Аденомиоз. Контраверсии современности. Боли. Кровотечения. Бесплодие. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2020 [Tskhay VB. Adenomyosis. Contraversii sovremennosti. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Status Praesens, 2020 (in Russian)].
 51. Matsushima T, Akira S, Yoneyama K, Takeshita T. Recurrence of uterine adenomyosis after administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and the efficacy of dienogest. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(6):521-4. DOI:10.1080/09513590.2019.1683818
 52. Che X, Wang J, He J, et al. The new application of mifepristone in the relief of adenomyosis-caused dysmenorrhea. *Int J Med Sci*. 2020;17(2):224-33. DOI:10.7150/ijms.39252
 53. Che X, Wang J, He J, et al. A new trick for an old dog: The application of mifepristone in the treatment of adenomyosis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(2):1724-37. DOI:10.1111/jcmm.14866
 54. Tsui KH, Lee WL, Chen CY, et al. Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(4):459-65. DOI:10.1016/j.tjog.2014.04.024
 55. Soave I, Wenger JM, Pluchino N, Marci R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(5):839-49. DOI:10.1080/03007995.2017.1393404
 56. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reprod Sci*. 2018;25(4):480-6. DOI:10.1177/1933719118756754
 57. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, et al. Current and Prospective Treatment of Adenomyosis. *J Clin Med*. 2021;10(15):3410. DOI:10.3390/jcm10153410

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023

Влияние вируса простого герпеса на организм матери и плода во время беременности

Л.А. Туманян¹, Ф.М. Исаева², Х.И. Айдамирова², Н.Я. Ибрагимова^{✉3}, П.В. Захарова²

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Вирус герпеса представляет собой актуальную проблему, в частности в работе врача – акушера-гинеколога. Основной целью настоящего обзора являются изучение и анализ современных литературных источников, рассматривающих влияние вируса герпеса на организм матери и ребенка в период гестации. Изучена вариация диагностики внутриутробной герпес-инфекции. Рассмотрены методы терапии и профилактики вируса простого герпеса для беременной женщины. Выявлено, что использование превентивного антигерпетического лечения оказывает фетопротекторное действие, значительно снижая риск внутриутробного инфицирования. Актуальным является внедрение прегравидарной подготовки для широкой когорты населения, которая включает в себя в том числе подавление вирусов в организме матери. 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: вирус простого герпеса, беременность, прегравидарная подготовка, персистенция, фетоплацентарный барьер

Для цитирования: Туманян Л.А., Исаева Ф.М., Айдамирова Х.И., Ибрагимова Н.Я., Захарова П.В. Влияние вируса простого герпеса на организм матери и плода во время беременности. Гинекология. 2023;25(2):140–143. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202129

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Effects of herpes simplex virus on the mother and fetus during pregnancy: A review

Liliya A. Tumanyan¹, Fidan M. Isaeva², Khedi I. Aidamirova², Nuray Ya. Ibragimova^{✉3}, Polina V. Zakharova²

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

²People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The herpes virus is an urgent problem, particularly in the obstetrician-gynecologist practice. The main objective of this paper was to review and analyze current literature data on the effect of the herpes virus on the mother and child during gestation. A variation of the diagnosis of prenatal herpes infection was reviewed. The treatment and prevention methods of the herpes simplex virus for a pregnant woman are addressed. It was shown that preventive antihomotoxic therapy had a fetoprotective effect, significantly reducing the risk of prenatal infection. Introducing preconception preparation for a wide population cohort, including the suppression of viruses in the mother's body, is relevant. 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: herpes simplex virus, pregnancy, preconception preparation, persistence, fetoplacental barrier

For citation: Tumanyan LA, Isaeva FM, Aidamirova KI, Ibragimova NYa, Zakharova PV. Effects of herpes simplex virus on the mother and fetus during pregnancy: A review. Gynecology. 2023;25(2):140–143. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202129

Введение

В наше время особое внимание обращено на проблему персистенции инфекций. Более тяжелое проявление течения острых и персистирующих инфекций проявляется, как правило, во время беременности, что обусловлено физио-

логическим иммунодефицитом. Максимально иммунитет подавляется во 2-й половине беременности.

Статистические данные гласят о масштабной распространенности вируса простого герпеса. По данным Всемирной организации здравоохранения, вирус простого герпеса

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ибрагимова Нурай Ялчыновна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nur_ibragimova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9260-8168

Туманян Лилия Андраниковна – студентка ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7561-3894

Исаева Фидан Магомедалиевна – студентка ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-3258-8799

Айдамирова Хеди Исмаиловна – студентка ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-6322-3779

Захарова Полина Витальевна – студентка ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-8630-175X

[✉]Nuray Ya. Ibragimova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: nur_ibragimova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9260-8168

Liliya A. Tumanyan – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7561-3894

Fidan M. Isaeva – Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-3258-8799

Khedi I. Aidamirova – Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-6322-3779

Polina V. Zakharova – Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-8630-175X

1-го типа определяется у 3,7 млрд человек, возраст которых до 50 лет, что приравнивается к 67% населения планеты. Вирус простого герпеса 2-го типа подтвержден у 417 млн человек. Однако всего у 5% населения имеются клинические проявления, характеризующие генитальный герпес. В 95% случаев вирус простого герпеса имеет бессимптомное или субклиническое течение, что затрудняет определение точного диагноза и профилактические меры при беременности. Это особо актуально при гестации из-за вероятности взаимодействия капсида герпеса с фетоплацентарным барьером, что приводит к риску для плода [1, 2].

На фоне физиологических иммуносупрессивных механизмов, подавляющих манифестацию вируса, у определенной когорты возникают рецидивы. Проявления клиники, характерной для вируса простого герпеса, более вероятны у лиц с иммунодефицитом. Однако существуют и другие факторы риска, приводящие к манифестации, к примеру дефект контроля активности иммунного ответа на герпетический на генетическом уровне. Это лишь частный вариант течения инфекции вируса герпеса. Нужно отметить, что на манифестацию герпеса влияют экологические и генетические факторы [3, 4].

На сегодняшний день выявлено два серотипа герпес-вируса простого типа. Повышенный риск заражения плода при родах характерен для урогенитального герпеса, при обнаружении герпеса в родовых каналах при первичном герпесе, первом эпизоде герпеса, реверсии инфекции накануне рождения ребенка. Исключением считается трансплацентарное заражение вирусом, которое встречается при беременности. Причиной возникновения неонатального герпеса в большинстве случаев, а именно в 70–80%, является 2-й тип простого герпеса. Разработка новых передовых подходов в диагностировании, лечении и профилактике данного заболевания определяется тяжестью неонатального герпеса, а также неблагоприятным прогнозом для роженницы и новорожденного [5, 6].

Процесс инфицирования вирусом простого герпеса

Наиболее часто инфицированию вирусом герпеса простого типа подвержены женщины репродуктивного возраста. Данный факт актуализирует проблему внутриутробной вертикальной передачи и внутриутробного инфицирования вирусом [7]. Известно, что процесс инфицирования простым герпесом происходит при прохождении через зараженный родовой канал во время родов. В частности, по причине сохранения вируса в ганглиях в форме субвирусных структур ДНК-белкового комплекса отсутствует противогерпетический иммунитет. Рецидивы герпес-инфекции свидетельствуют о неэффективности гуморального иммунитета на фоне высокого титра противогерпетических антител. На фоне высокого титра противогерпетических антител возможны повторные проявления герпес-вирусной инфекции из-за низкого гуморального иммунитета.

Данные клинических наблюдений указывают на то, что противовирусные антитела не являются гарантией защиты от заражения тем же или серологически родственным штаммом вируса. При перенесенном рецидиве герпеса фиксируется повышение титров антител. Стоит отметить, что у некоторой части больных титры не меняются. Высокий уровень гуморальных антител является вариантом защиты плода от внутриутробного инфицирования.

Генитальный герпес представляет особую опасность в период беременности. Обусловлено это тем, что частота самопроизвольных аборт, преждевременных родов, задержка внутриутробного развития, врожденных и неонатальных герпетических инфекций плода в данном случае высока (90%) [8].

Исследования, определяющие влияние вируса герпеса на состояние плода и фетоплацентарного барьера, показывают, что при гестации в пуповинной крови плода отмечались антитела к вирусу, что приводит к деформации его органов. Нужно отметить, что большая концентрация вируса в плоде матери является причиной отклонений синтеза гормонов, жизненно необходимых для беременности. В симпласте ворсинок плаценты увеличивается количество ядер в апоптотическом состоянии. Еще одним осложнением является фетоплацентарная недостаточность, возникшая вследствие снижения синтеза эстрадиола, эстриола, прогестерона и дегидроэпиандростерона. Также отмечается, что у плодов, погибших при обострении герпес-инфекции, были отмечены морфолого-функциональные отклонения в надпочечниках и стенках сосудов пуповины [9, 10].

Диагностика герпес-вирусной инфекции у беременных

Определенная часть пациенток, не имеющих системных проявлений, подвергаются наибольшей опасности из-за позднего обращения и стертой клинической картины. В связи с этим существует ряд затруднений при диагностике герпес-вирусной инфекции у беременных. Также посреди повторных возникновений герпес-вирусной инфекции возможно бессимптомное выделение вируса. Материалом для обнаружения герпес-вируса методом полимеразной цепной реакции может послужить непосредственно содержимое везикул. Также применимы анализ специфических сывороточных антител и мазки-отпечатки [3, 10].

Необходимо точно диагностировать инфекцию для предотвращения острой фазы. Проводится полное исследование, включающее диагностику состояния фетоплацентарного комплекса, контроль показателей крови. Инвазивные исследования связаны с высоким риском кровотечения вследствие ухудшения свертываемости крови [11, 12].

Результаты исследований говорят о том, что происходят модификации в периферической крови беременной женщины, а также в их иммунной системе. Обострение герпес-вирусной инфекции сопровождается снижением в периферической крови содержания интерлейкина (ИЛ)-2 и резким повышением ИЛ-1, NK CD16, а также фактора некроза опухоли α . Ключевой момент специфического иммунного ответа – это ответ CD4-лимфоцитов хелперов на распознавание антигена. Дифференцировка CD4-лимфоцитов контролируется цитокинами, образующимися в ходе воспалительной реакции с ИЛ-12 и ИЛ- γ . CD-лимфоциты дифференцируются в воспалительные ТН-клетки, которые начинают продуцировать ИЛ-2 и ИЛ- γ [13].

По данным ряда исследователей, в плаценте, пораженной вирусом простого герпеса, морфологически отсутствовали признаки воспаления. По результатам иммуногистохимического обследования обнаружено, что активность вируса прогрессивно уменьшалась от децидуальных клеток базальной пластины к эндотелиоцитам капилляров терминальных ворсин. Сведения о невысокой частоте заболеваемости и смертности при врожденной герпетической инфекции объясняются защитной (противовирусной) функцией плаценты по отношению к плоду. Надо полагать, что противовирусная активность является следствием жизнедеятельности плацентарных макрофагов (клетки Кащенко–Гофбауэра) [14–17].

Влияние вируса простого герпеса на плод

Изменения в иммунном статусе новорожденного отражаются в нарастании готовности лимфоцитов к апоптозу и в изменении стимулирующего сигнала, влияющего на пролиферацию, дифференцировку и переключение В-лим-

фоцитов. Этот механизм является одним из важных в формировании различных течений герпес-вирусной инфекции у детей в первые месяцы жизни. В основе доклинической диагностики инфекции у новорожденных лежит обнаружение нарушений интерферонового статуса и усиления выработки провоспалительных цитокинов [18, 19].

После рождения у инфицированных детей отмечаются хориоретинит, кератит, анэнцефалия, аномалии мозжечка, кровоизлияния в мозг, внутричерепная кальцификация. Постнатальное инфицирование в большинстве случаев ассоциировано с вирусом простого герпеса 2-го типа (81%). У новорожденных герпес-вирусная инфекция проявляется в следующих формах: локализованная, церебральная и диссеминированная.

Поражение кожи и слизистых характерно для локализованной формы. Церебральная форма протекает с развитием очаговых поражений. Диссеминированная форма дебютирует на 3–4-й день жизни новорожденного, септически поражая печень (гепатит), легкие (интерстициальная пневмония), сердце (миокардит и нарушение ритма), головной мозг (энцефалит) [6, 20–22].

Лечение и профилактика вируса простого герпеса у беременных

На сегодняшний день тактикой при возникновении герпетической инфекции является назначение ацикловира и валацикловира. Данный метод позволил снизить частоту операций кесарева сечения с профилактическими целями.

Проведенные исследования по применению антигерпетических препаратов у беременных в контрольных группах продемонстрировали безопасность применения на фоне отсутствия неблагоприятных исходов родов. Результаты исследования по применению ацикловира в терапевтических концентрациях, а также превышающих нормальные в 30 раз на животных во время гестации не показали тератогенного эффекта [23–25].

Если говорить о долгосрочных последствиях на плод при терапии ацикловиром, данных недостаточно. Однозначно можно судить, что при применении противовирусной супрессивной терапии снижается частота рецидивов и их клинических проявлений при персистенции инфекции в организме матери. Однако методы профилактики, а также частоты снижения неонатальной герпетической инфекции оставляют сомнения, что требует дальнейшего исследования. Стоит отметить, что внутривенное применение ацикловира разрешено у новорожденных и рожениц, которые перенесли первичный генитальный герпес незадолго до родов [26–28].

При развитии диссеминированной формы инфекции повышается риск развития осложнений. В частности, развитие гепатита, энцефалита требует назначения ацикловира. Других столь же эффективных препаратов с доказательной базой, противопоставляемых противовирусным средствам группы аномальных нуклеозидов, в настоящее время не существует [26, 29–31].

Особенности прегравидарной подготовки у женщин, зараженных вирусом простого герпеса

Научные исследования показывают, что местное и системное лечение ацикловиром у женщин с рецидивирующим течением герпетической инфекции способствует отсутствию рецидивов в 95,7% случаев. Фактором защиты плода и матери от герпес-вирусной инфекции является этап прегравидарной подготовки. Важной частью прегравидарной подготовки является подавление вирусов в организме матери. Особое внимание рекомендуется уделять беременным с рецидиви-

рующей герпес-вирусной инфекцией. Стоит назначать все необходимые обследования на этапе планирования, чтобы предотвратить лечение и осложнения на этапе беременности. Применение превентивной антигомотоксической терапии оказывает фетопротекторное действие [32–35].

Заключение

Постановка диагноза герпес-вирусной инфекции затрудняется тем фактом, что чаще инфекция протекает субклинически или бессимптомно. Создается особая опасность при беременности ввиду возможного контактирования вируса с фетоплацентарным барьером ворсинок плаценты. Актуальным является внедрение прегравидарной подготовки для широкой когорты населения, что позволяет улучшить прогноз для матери и плода. Важной частью прегравидарной подготовки является подавление вирусов в организме матери. Применение превентивной антигомотоксической терапии оказывает фетопротекторное действие, значительно снижая риск внутриутробного инфицирования. Определение в крови плода достаточного уровня антител также может являться фактором защиты от инфицирования.

Следует отметить, что обнаружение диссеминированных форм генитального герпеса у матери с развитием осложнений (гепатит, энцефалит) является необходимым фактом для назначения ацикловира, так как применение иных медикаментозных средств неоправданно. Таким образом, суммировав сказанное, отметим, что вирус герпеса представляет собой актуальную проблему, в частности в работе врача – акушера-гинеколога. Высококвалифицированное ведение пациенток с герпес-вирусом заключается в своевременной постановке диагноза, а именно детальном сборе анамнеза обоих партнеров, клиническом обследовании и своевременном назначении противовирусной терапии.

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. Fa F, Laup L, Mandelbrot L. Fetal and neonatal abnormalities due to congenital herpes simplex virus infection: a literature review. *Prenat Diagn.* 2019;40(4):408–14.
2. Луценко М.Т., Соловьева А.С. Иммунные изменения в периферической крови беременных, понесших обострение в период гестации герпес-вирусной инфекции. *Фундаментальные исследования.* 2010;2:68–72 [Lutsenko MT, Solov'eva AS. Immunnye izmeneniia v perifericheskoi krovi beremennykh, ponesshikh obostreniie v period

- gestatsii herpes-virusnoi infektsii. *Fundamental'nyie issledovaniia*. 2010;2:68-72 (in Russian)].
3. Надеев А.П., Травин М.А., Дробинская А.Н., и др. Особенности инфицирования плаценты цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса второго типа при доношенной беременности. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;3:83 [Nadeev AP, Travin MA, Drobinskaya AN, et al. Features of placenta infection with cytomegalovirus and virus of herpes simplex of the second type at the full-term pregnancy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015;3:83 (in Russian)].
 4. Богатырева Л.Н., Албакова М.Х., Албакова Х.А. Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (Herpes simplex): этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика. *Фундаментальные аспекты психического здоровья*. 2019;1:46-8 [Bogatyeva LD, Albakova MKh, Albakova HA. Congenital infection caused by the herpes simplex virus: etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment, prevention. *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2019;1:46-8 (in Russian)].
 5. Ramgopal S. Diagnosis and management of neonatal herpes simplex infection in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(4):196-202.
 6. Faure-Bardon V, Magny JF. Sequelae of congenital cytomegalovirus (cCMV) following maternal primary infection are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2019;69(9):1526-32.
 7. Белова А.В., Асцатурова О.Р., Науменко Н.С., Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4(3):124-30 [Belova AV, Astsaturova OR, Naumenko NS, Nikonov AP. Genital herpes and pregnancy. *VF Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2017;4(3):124-30 (in Russian)]. DOI:10.18821/2313-8726-2017-4-3-124-130
 8. Коробкова Е.А., Карпушин Д.И. Прегравидарная подготовка женщин с герпесвирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2020;4 [Korobkova YeA, Karpushin DI. Pregravidarnaia podgotovka zhenshchin s gerpevirusnoi infektsiei. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;4 (in Russian)].
 9. Баринский И.Ф. Герпес-вирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века. *Аллергология и иммунология*. 2004;5(1):202 [Barinskii IF. Gerpes-virusnye infektsii – immunodefitsitnye zabolevaniia XXI veka. *Allergologiya i immunologiya*. 2004;5(1):202 (in Russian)].
 10. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. СПб.: Лань, 1999 [Isakov VA, Borisova VV, Isakov DV. Gerpes: patogenez i laboratornaia diagnostika. Saint Petersburg: Lan', 1999 (in Russian)].
 11. Andrews W, Kimberlin D, Whitley R, et al. Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):774-81.
 12. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007;370(9605):2127-37.
 13. Hill A, Jugovic J, York I, et al. Herpes simplex virus turns off the TAP to evade host immunity. *Nature*. 1995;375(6530):411-5.
 14. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Герпес-вирусная инфекция: эпидемиология, диагностика, терапия. *Гинекология*. 2017;19(5):20-5 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. Herpes-viral infection: epidemiology, diagnosis, therapy. *Gynecology*. 2017;19(5):20-5 (in Russian)].
 15. Соловьева А.С. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у беременных, перенесших герпес-вирусную инфекцию. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2005;20:7-11 [Solovieva AS. Cellular and humoral immune indices in pregnant patients with herpes virus infection. *Biulleten' fiziologii i patologii dykhaniia*. 2005;20:7-11 (in Russian)].
 16. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Характеристика местного иммунитета на поверхности небных миндалин у беременных с герпес-вирусной инфекцией. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2007;3:22-4 [Solovieva AS, Lutsenko MT. Kharakteristika mestnogo immuniteta na poverkhnosti nebnnykh mindalin u beremennykh s herpes-virusnoi infektsiei. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2007;3:22-4 (in Russian)].
 17. Scharenberg AM, Hannibal MC, Torgerson T, et al. Common Variable Immune Deficiency Overview. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2006.
 18. Patton ME, Bernstein K. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Among Pregnant Women and Sexually Active, Nonpregnant Women in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1535.
 19. Макаров О.В., Бахарева И.В., Таранец А.Н. Современные представления о внутриутробной инфекции. *Акушерство и гинекология*. 2004;1:10-2 [Makarov OV, Bakhareva IV, Taranets AN. Sovremennyye predstavleniia o vnutritrobnoi infektsii. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2004;1:10-2 (in Russian)].
 20. Jones ChA. Vertical transmission of genital herpes: prevention and treatment options. *Drugs*. 2009;69(4):421-34.
 21. Watts DH, Brown ZA, Money D, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of acyclovir in late pregnancy for the reduction of herpes simplex virus shedding and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(3):836-43.
 22. Corey L. Herpes Simplex Virus. In: Eds. GL Mandell, JE Bennett, R Dolin. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; p. 1762-80.
 23. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001;357(9267):1513-8.
 24. Ramgopal S. Diagnosis and management of neonatal herpes simplex infection in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(4):196-202.
 25. Sauerbrei A. Herpes genitalis: diagnosis, treatment and prevention. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(12):1310-7.
 26. Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes*. 2004;11(Suppl. 2):65-76.
 27. Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes SJ, Geretti AM. Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sex Transm Infect*. 2007;83(1):16-22.
 28. Wagenlehner FM, Brockmeyer NH, Discher T, et al. The presentation, diagnosis and treatment of sexually transmitted infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(1-02):11-22.
 29. Новицкий В.В., Наследникова И.О. Изменения продукции иммунорегуляторных цитокинов мононуклеарами крови при хронической герпес-вирусной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2005;5:43-5 [Novitskii VV, Naslednikova IO. Izmeneniia produktsii immunoregulyatornykh tsitokinov mononuklearami krovi pri khronicheskoi herpes-virusnoi infektsii. *Klinicheskaya laboratornaia diagnostika*. 2005;5:43-5 (in Russian)].
 30. Надеев А.П. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии. Новосибирск: Наука, 2014 [Nadeyev AP. Pechen' i platsenta v peri- i postnatal'nyi periody pri patologii. Novosibirsk: Nauka, 2014 (in Russian)].
 31. Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, et al. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(1):141-7.
 32. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В., Котельникова А.В. Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы. *Гинекология*. 2018;2(2):67-73 [Pestrikova TYu, Yurasova EA, Yurasov IV, Kotelnikova AV. Modern aspects of tactics in the genital herpes viral infection (literature review). *Gynecology*. 2018;2(2):67-73 (in Russian)].
 33. McCormack AL, Rabie N, Whittemore B, et al. HSV Hepatitis in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(2):93-8.
 34. Tyler KL. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's. *Herpes*. 2004;11 (Suppl. 2):57-64.
 35. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Состояние фетоплацентарного барьера при герпес-вирусной инфекции у беременных. *Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2008;28(5):142-7 [Lutsenko MT, Andriyevskaia IA. Sostoianie fetoplatentarnogo bar'iera pri herpes-virusnoi infektsii u beremennykh. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2008;28(5):142-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023

Эффективность и безопасность негормональных средств коррекции вазомоторных симптомов менопаузы. Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

В.Е. Радзинский✉, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Р.Е. Орехов, И.С. Журавлева

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

Аннотация

Цель. Оценить безопасность и эффективность негормональных средств в коррекции вазомоторных симптомов менопаузы легкой степени.

Материалы и методы. В исследование включены 173 женщины в возрасте 48–55 лет с вазомоторными симптомами легкой степени в период ранней постменопаузы. Пациенток изучаемой когорты двойным слепым методом стратифицировали на две группы. В 1-й группе (исследуемая) участницы принимали гомеопатический препарат Неоклимсал по 1 таблетке 4 раза в день сублингвально до полного растворения в течение 4 нед (n=86). Во 2-й группе (n=87) женщины получали плацебо (30 мг микрокристаллической целлюлозы) в режиме, имитирующем прием исследуемого препарата. Двадцать три пациентки выбыли из исследования в связи с нарушением условий или отказались от участия по причинам, не связанным с приемом препарата. В конечной точке исследования в обеих группах осталось по 75 участниц. Оценку терапевтической эффективности препарата производили на основании динамики баллов по шкалам Грина и MENQOL. Для оценки качества жизни пациенток применяли опросник SF-36, а для оценки динамики симптомов нарушения сна выполняли подсчет средней скорости засыпания. Для оценки безопасности приема препарата исследовали динамику М-эхо и заключений результатов маммографии через 12 мес после начала лечения по шкале BI-RADS. Дизайн исследования: проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое.

Результаты. Курсовой прием препарата Неоклимсал, таблетки подъязычные, позволил снизить выраженность вазомоторных проявлений в 2,3 раза, выраженность депрессии – вдвое ($p<0,001$), причем по окончании лечения через 12 нед наблюдения терапевтический эффект не только сохранялся, но и имел тенденцию к усилению ($p<0,001$). Повышение качества жизни пациенток, леченных препаратом Неоклимсал, подтверждено улучшением показателей шкалы MENQOL в 1,4 раза через 1 мес после начала терапии, с сохранением достигнутого результата через 12 нед наблюдения ($p<0,001$). Безопасность препарата подтверждается отсутствием фактов регистрации негативных побочных эффектов и аллергических реакций, отсутствием динамики толщины эндометрия в течение 3 мес после начала лечения и оценки результатов маммографии по шкале BI-RADS через 12 мес.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности негормональной терапии в купировании вазомоторных симптомов постменопаузы легкой степени при высоком профиле безопасности. Препарат оказывает благоприятное воздействие на нарушения сна, снижение выраженности ментального дистресса и способствует повышению качества жизни в целом.

Ключевые слова: климактерий, менопауза, качество жизни, вазомоторные симптомы, негормональная терапия

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Орехов Р.Е., Журавлева И.С. Эффективность и безопасность негормональных средств коррекции вазомоторных симптомов менопаузы. Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Гинекология. 2023;25(2):144–152. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202215

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Климактерий (от греч. climacteric – ступень лестницы) – это физиологический переходный период в жизни женщины, когда на фоне старта процессов биологически запрограммированного старения репродуктивной системы в последней развиваются инволютивные процессы, сопровождающиеся снижением и выключением генеративной и менструальной функций [1, 2].

По данным разноплановых исследований, до 80% женщин во всем мире испытывают симптомы, ассоциированные с менопаузой. По прогнозам, к 2030 г. число женщин, находящихся в пери- и постменопаузе, во всем мире достигнет 1,2 млрд [3, 4]. Симптомы климактерия обусловлены естественным снижением уровня эндогенных эстрогенов, что приводит к дисрегуляции основных систем организма

Информация об авторах / Information about the authors

✉**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

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

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: mbax999@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

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

Журавлева Ирина Семеновна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: izhuravas@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9425-8616

✉**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

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

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University): E-mail: mbax999@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

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

Irina S. Zhuravleva – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: izhuravas@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9425-8616

Efficacy and safety of non-hormonal agents for vasomotor symptoms of menopause: A prospective, double-blind, placebo-controlled study

Viktor E. Radzinsky✉, Mekan R. Orazov, Marina B. Khamoshina, Roman E. Orekhov, Irina S. Zhuravleva

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

Abstract

Aim. To assess the safety and efficacy of non-hormonal agents for mild vasomotor symptoms of menopause.

Materials and methods. The study included 173 females aged 48–55 with mild vasomotor symptoms during the early postmenopausal period. Patients in the study cohort were stratified into two groups by the double-blind method. In group 1 (study), the patients took the homeopathic agent Neoclimal 1 tablet 4 times a day sublingually until completely dissolved for 4 weeks (n=86). In group 2 (n=87), the patient received a placebo (30 mg of microcrystalline cellulose) in a regimen mimicking the study treatment. Twenty-three patients withdrew from the study due to protocol violation or revoked their consents for reasons not related to medication. At the end of the study, 75 patients remained in both groups. The therapeutic efficacy was assessed based on the Greene and MENQOL scores change. The SF-36 questionnaire was used to evaluate patients' quality of life, and the average rate of falling asleep was calculated to assess the change in sleep disturbance. The change of M-echo and mammography results were reviewed using the BI-RADS scale 12 months after the start of the treatment to assess the agent's safety. Study design: A prospective, double-blind, placebo-controlled study.

Results. The course of Neoclimal, sublingual tablets, reduced the severity of vasomotor symptoms by 2.3 times, the severity of depression by half ($p<0.001$), and at the end of treatment after 12 weeks of observation, the therapeutic effect not only persisted but tended to increase ($p<0.001$). Improvement in the quality of life of patients treated with Neoclimal was confirmed by an improvement in the MENQOL score by 1.4 times a month after the start of therapy while maintaining the achieved result after 12 weeks of observation ($p<0.001$). The drug's safety is confirmed by the absence of adverse side effects and allergic reactions, the absence of endometrial thickness change within 3 months after the start of treatment, and mammography results using the BI-RADS scale at 12 months.

Conclusion. The results indicate the effectiveness of non-hormonal therapy in relieving vasomotor symptoms of mild postmenopause with a high safety profile. The drug has a beneficial effect on sleep disorders, reducing the severity of mental distress and improving the general quality of life.

Keywords: climacteric, menopause, quality of life, vasomotor symptoms, non-hormonal therapy

For citation: Radzinsky VE, Orazov MR, Khamoshina MB, Orekhov RE, Zhuravleva IS. Efficacy and safety of non-hormonal agents for vasomotor symptoms of menopause: A prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecology*. 2023;25(2):144–152. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202215

и впоследствии формирует персональные риски развития остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и негативных изменений в липидном профиле [4]. Приливы «жара» и ночная потливость признаны наиболее распространенными проявлениями климактерических расстройств, известными как вазомоторные симптомы, однако весьма часто выявляются и вторичные симптомы, включая нарушения сна и депрессию [5].

Перименопаузу определяют как период времени, предшествующий естественной менопаузе (обычно от 2 до 8 лет) и 1 год после окончания менструации [6]. Физиологические и гормональные изменения в перименопаузе влияют на качество жизни женщин, оказывая разрушительное воздействие даже на психическое здоровье. Когортное исследование Penn Ovarian Aging Study показало значительное увеличение депрессивных симптомов во время климактерического перехода [7]. В «Гарвардском исследовании настроения и циклов» изучена связь между менопаузой и возникновением первого эпизода депрессии. Исследование продемонстрировало, что женщины, не страдающие нарушениями настроения в течение жизни, имеют значительный риск возникновения депрессии, ассоциированной с менопаузой [8]. Симптомы депрессии и тревоги, которые впервые испытывают пациентки в возрасте около 40 лет, на самом деле связаны с перименопаузой [9]. Наиболее частые симптомы, снижающие качество жизни в этот период, – приливы жара, ночная потливость, нарушения сна, перепады настроения и усталость [10].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) в настоящее время остается «золотым стандартом» лечения вазомоторных симптомов менопаузы, однако она связана с возможным повышением онкориска за счет стимуляции пролиферативных процессов в тканях, богатых рецепторами эстрогена (ER) типа α (матка, молочные железы, яичники) [11, 12]. Современные рекомендации по применению МГТ направлены на минимизацию дозы и персонализированную оценку

продолжительности использования, безопасность терапии в течение всего периода проявления симптомов, однако эта задача остается нерешенной [13]. Кроме того, после прекращения гормональной терапии симптомы могут возвращаться с большей тяжестью и частотой [14]. Исследователи пытаются найти и разработать эффективные методы лечения с минимальными побочными эффектами, которые подходят для постоянного и длительного использования.

Одним из возможных решений является селективная стимуляция ER для минимизации негативных побочных эффектов, вызываемых МГТ, и одновременного оказания благоприятного воздействия на ткани; в свою очередь для их оптимального функционирования необходимо влияние эстрогена. Фитоэстрогены избирательно модулируют ER, сохраняя сильное сродство к ER β и слабое сродство к ER α [15]. ER β высоко экспрессируется в таких тканях, как жир, центральная нервная система (ЦНС), кости (остеобласты), клетки эндотелия, почки, слизистая кишечника, печень и паренхиматозные клетки легких. Это делает фитоэстрогены перспективными кандидатами для купирования симптомов менопаузы, с ожидаемо низким риском развития побочных эффектов, в том числе и рака [15, 16]. За последние десятилетия накоплено обширное «портфолио» фитоэстрогенов, свидетельствующее об их благоприятном воздействии на симптомы климактерических расстройств при минимальных побочных эффектах [17–20]. Одним из направлений научного и фармацевтического поиска является поиск комбинаций составов комплексных биологически активных добавок к пище и препаратов, в которых их составляющие оказывают синергичное таргетное воздействие на органы-мишени эстрогенов [21]. Одним из таких комплексных препаратов является Неоклимсал, в состав которого входят как экстракты лекарственных растений (*Atropa belladonna*, *Cimicifuga racemosa*, *Strychnos ignatii*), так и экстракты, полученные от животных (*Lachesis mutus*, *Sepia officinalis*).

Цель исследования – оценить безопасность и эффективность негормональных средств в коррекции вазомоторных симптомов менопаузы.

Дизайн исследования: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 173 пациентки в ранней постменопаузе с типичной формой климактерического синдрома (вазомоторные симптомы легкой степени выраженности), проходившие обследование и лечение на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.

Критериями включения в исследование служили своевременная естественная менопауза, период ранней постменопаузы (стадии 1a, 1b, 1c) [22], климактерический синдром легкой степени, интактные яичники и матка, отсутствие эндокринных заболеваний в анамнезе и на момент исследования. Из исследования исключали пациенток с ожирением, курящих, с эстрогензависимыми опухолями, миомой матки, гиперплазией эндометрия, опухолями гипоталамо-гипофизарной системы, сахарным диабетом, а также имевших сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, которые могли бы повлиять на результаты исследования. В период исследования (12 мес) участницы не применяли никакие седативные и снотворные средства, антидепрессанты, транквилизаторы, средства, стимулирующие ЦНС, анальгетики, β -адреноблокаторы, Валокардин, гормональные препараты. Критерием исключения также стало использование гормональной терапии в течение последних 3 мес и прием биологически активных добавок к пище, содержащих фитоэстрогены, в течение последнего месяца.

У всех участниц исследования исходно проводили оценку тяжести климактерического синдрома с помощью шкалы Грина [23]. Учитывали такие симптомы, как ускоренное или сильное сердцебиение; чувство напряженности, нервозности; нарушения сна; возбудимость; приступы тревоги, паники; трудности с концентрацией внимания, чувство усталости или недостатка энергии, потеря интереса ко многим вещам, чувство недовольства или депрессия; плаксивость, раздражительность, чувство головокружения или обморок, давление или напряжение в голове, теле; чувство онемения и дрожь в различных частях тела, головные боли, мышечные и суставные боли, слабость в руках или ногах, затрудненное дыхание, приливы, ночная потливость, потеря интереса к сексу. Степень выраженности того или иного симптома определяли по 4-балльной шкале: 0 баллов – норма; 1 балл – легкая степень; 2 балла – симптомы средней степени тяжести; 3 балла – выраженная степень проявления. С учетом общей суммы баллов степень выраженности климактерического синдрома расценивали как слабую при результате 1–11 баллов, как средней степени – при сумме 12–19 баллов, при 20 и выше степень выраженности климактерических симптомов считали тяжелой согласно клиническим рекомендациям Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», приложение Г1 [22].

Для оценки терапевтической эффективности препарата Неоклимсал (ООО «АЛКОЙ») отобраны пациентки с проявлениями климактерического синдрома легкой степени в ранней постменопаузе. Эти женщины методом двойной слепой рандомизации стратифицированы на две группы – основную и группу плацебо. В основной группе (n=86) для купирования вазомоторных менопаузальных симптомов

пациентки получали гомеопатический препарат Неоклимсал по 1 таблетке 4 раза в день под язык до полного растворения продолжительностью 4 нед согласно инструкции по применению*. В группе плацебо (n=87) женщины получали под язык 30 мг микрокристаллической целлюлозы в режиме, имитирующем прием исследуемого препарата. Все пациентки обследованы при обращении (первый визит), через 1 мес (второй визит) и через 3 мес от начала лечения (третий визит). Исходная и конечная (через 12 мес после начала терапии) точки наблюдения предусматривали оценку результатов маммографии по BI-RADS. Семнадцать пациенток выбыли из исследования в связи с нарушением условий участия (пропуск визитов, несоблюдение рекомендаций в процессе исследования и прочее), еще 6 женщин отказались от участия по причинам, не связанным с приемом препарата. В конечной точке исследования в обеих группах осталось по 75 участниц.

Все женщины предоставили информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН.

Общеклиническое и гинекологическое обследования всех женщин производили в соответствии с действующим клиническим протоколом Минздрава России [22].

В динамике наблюдения при первом, втором и третьем визитах оценивали толщину эндометрия при трансвагинальной ультразвуковой сонографии высокочастотным вагинальным датчиком частотой 3,5–6 МГц.

Всем пациенткам выполняли маммографию в прямой и косой проекциях на маммографе Siemens Novation DR Mammomat до начала исследования и через 12 мес от начала терапии, с фиксацией в протоколе оценки по шкале BI-RADS.

Оценку эффективности применения препарата производили на основании анализа динамики общего балла по шкале Грина, отдельно подсчитанных суммарных баллов по подшкалам депрессии, тревоги и вазомоторных симптомов в рамках вопросов шкалы Грина [22, 23], а также общей суммы баллов по шкале MENQOL (Menopause-specific quality of life) [24].

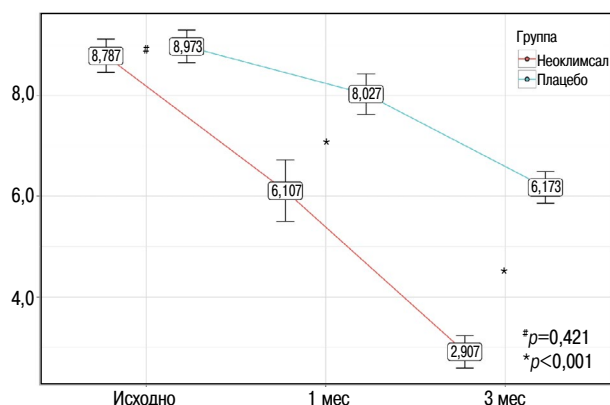
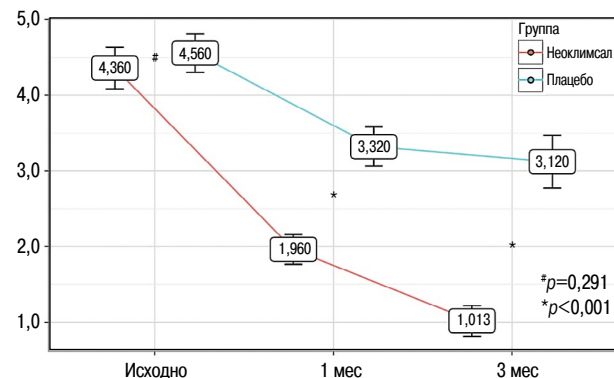
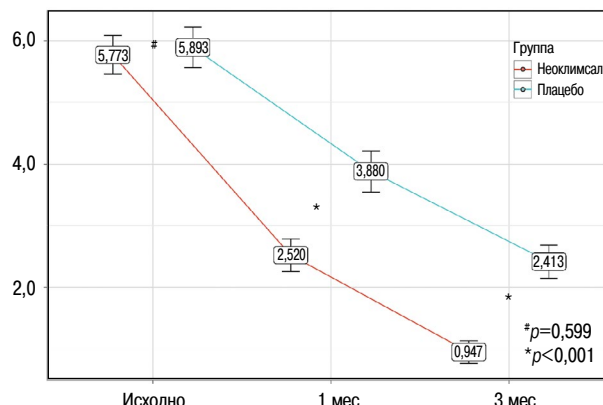
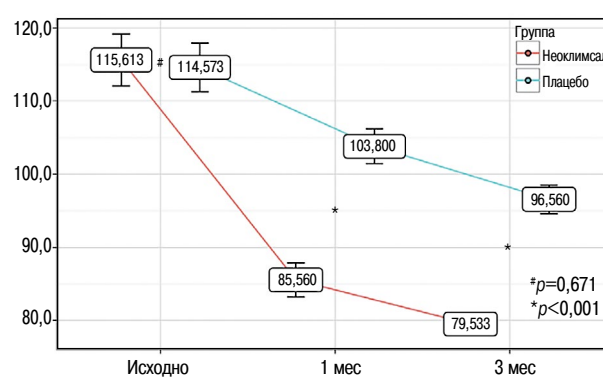
Климактерическая шкала Грина является стандартной шкалой для оценки выраженности симптомов климактерического расстройства. Она позволяет оценить 21 симптом: психологические (пункты 1–11), соматические (пункты 12–18) и вазомоторные (симптомы 19 и 20) [23].

Опросник MENQOL заполняется самостоятельно и состоит из 29 пунктов. Каждый пункт оценивает влияние одной из четырех категорий менопаузальных симптомов, ощущаемых в течение последнего месяца: вазомоторных (пункты 1–3), психосоциальных (пункты 4–10), физических (пункты 11–26) и сексуальных (пункты 27–29). Пункты, относящиеся к конкретному симптому, оцениваются как присутствующие или отсутствующие, и если присутствуют, то насколько они беспокоят по шкале от 0 (не беспокоят) до 6 (очень беспокоят) [24].

Для оценки изменений качества жизни пациенток применяли подшкалы физического функционирования и психического здоровья опросника SF-36 [25]. Симптомы нарушения сна изучали на основании подсчета средней скорости засыпания. Среднее время засыпания рассчитывали на основании данных дневников сна, которые пациентки заполняли ежедневно самостоятельно.

Собранные данные введены в Microsoft Excel 2016 (Office 365, Microsoft Company Ltd., США) и проанализированы с использованием статистического программного обеспе-

*Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Неоклимсал. Министерство здравоохранения РФ.

Рис. 1. Динамика общего балла по шкале Грина.**Fig. 1. Change over time of the Greene scale total score.****Рис. 2. Динамика выраженности вазомоторных симптомов по шкале Грина (средний балл).****Fig. 2. Change over time of the severity of vasomotor symptoms by the Greene scale (average score).****Рис. 3. Динамика суммарного балла по подшкале оценки депрессии в рамках шкалы Грина.****Fig. 3. Change over time of the total score of the depression subscale within the Green scale.****Рис. 4. Динамика качества жизни по шкале MENQOL.****Fig. 4. Change of quality of life according to the MENQOL scale.**

чения SPSS версии 21 (программное обеспечение IBM SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Количественные показатели сначала оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (число исследуемых – более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), 95% границ доверительного интервала. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты

Возраст обследованных женщин варьировал от 48 до 58 лет и не имел межгрупповых различий, составив в среднем в основной группе $53,57 \pm 3,09$ года, в группе плацебо – $53,05 \pm 3,28$ года ($p=0,320$). Пациентки изучаемой когорты однородны по основным антропометрическим показателям (индекс массы тела в основной группе – $24,83 \pm 1,02$ кг/м² против $24,68 \pm 0,98$ кг/м² в группе плацебо), а также по показателям репродуктивного и соматического анамнеза. Возраст менопаузы в основной группе составил $49,57 \pm 3,23$ года, в группе плацебо – $49,59 \pm 3,33$ года, продолжительность постменопаузы – соответственно $3,10 \pm 1,17$ и $2,91 \pm 1,09$ года ($p>0,05$).

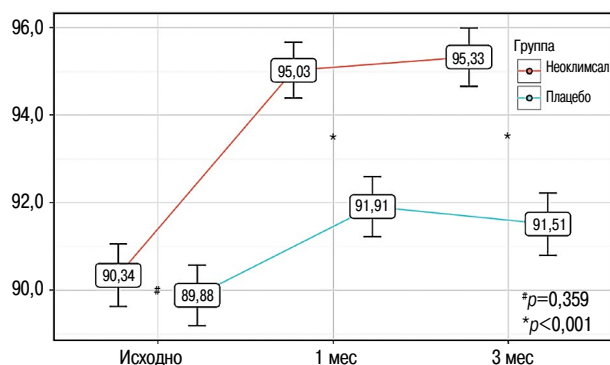
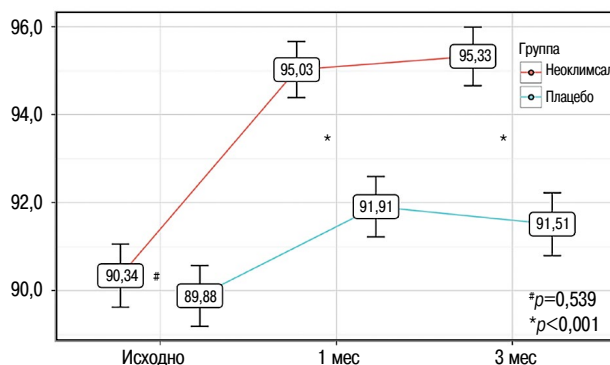
При сопоставлении исходных суммарных баллов по шкале Грина в сравниваемых группах значимых различий не уста-

новлено, показатель находился в пределах значений 11 баллов (легкая степень), что соответствовало критериям включения в исследование (рис. 1). Однако в динамике на втором и третьем визитах выявлены значимые различия ($p<0,001$). По окончании курса терапии показатель в группе принимавших Неоклимсал оказался ниже в 1,3 раза, а через 3 мес после лечения – в 2,1 раза в сравнении с группой плацебо (см. рис. 1).

В соответствии с целью исследования проведен подсчет суммарного балла оценки выраженности вазомоторных симптомов в рамках шкалы Грина в динамике в сравниваемых группах (рис. 2).

Проведенный анализ показал, что при исходной сопоставимости групп по среднему баллу выраженности вазомоторных симптомов на втором и третьем визитах уже имели место существенные значимые различия (рис. 3). По окончании курса лечения средний балл выраженности вазомоторных симптомов в группе принимавших Неоклимсал снизился в 2,2 раза (в группе плацебо – в 1,37 раза; $p<0,001$). Обращает внимание, что через 3 мес наблюдения после курсового среднего балл в группе плацебо оставался практически без изменений, в то время как в группе леченных препаратом Неоклимсал он продолжал снижаться – в 4,3 раза от исходного (см. рис. 2).

Представляет интерес динамика средней суммы баллов по оценке депрессии с использованием шкалы Грина у пациенток сравниваемых групп (рис. 4).

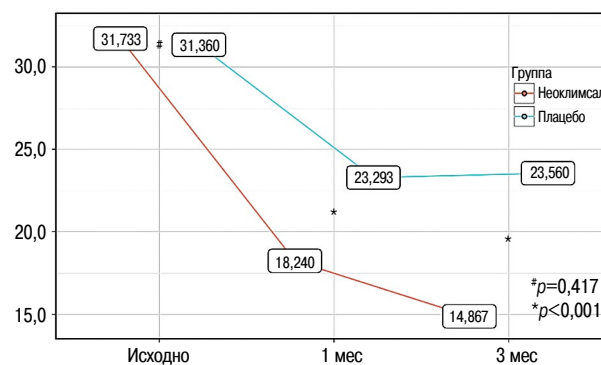
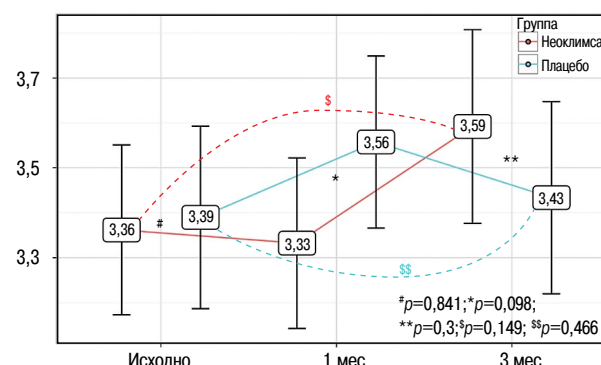
Рис. 5. Динамика показателя качества жизни (опросник SF-36, подшкала физическое функционирование).**Fig. 5. Change over time of quality of life index (questionnaire SF-36, subscale of physical functioning).****Рис. 6. Динамика показателя качества жизни (опросник SF-36, подшкала психическое здоровье).****Fig. 6. Change over time of quality of life index (questionnaire SF-36, subscale of mental health).**

Как видно из данных, представленных на рис. 4, на первом визите статистически значимых различий между средней суммой баллов оценки выраженности депрессии у женщин сравниваемых групп не обнаружено. Однако на втором и третьем визитах уже выявлены достоверные межгрупповые различия. После курса лечения препаратом Неоклимсал средний балл в изучаемой группе снизился в 2,3 раза, в то время как в группе плацебо – лишь в 1,5 раза ($p<0,001$). Спустя 3 мес наблюдения средний балл по депрессии в исследуемой группе продолжал снижаться и уменьшился в 6 раз. В группе плацебо изучаемый показатель также продолжал снижаться, но уменьшился лишь в 2,5 раза ($p<0,001$); см. рис. 4.

Следующим этапом выполнен сравнительный анализ динамики показателя качества жизни по шкале MENQOL (см. рис. 3) и опроснику SF-36 (рис. 5, 6).

Проведенный анализ показал, что на первом визите не удалось установить статистически значимых различий между изучаемыми группами. Однако на втором и третьем визитах выявлены значимые ($p<0,001$) различия в динамике показателя по шкале MENQOL. Как сразу после окончания лечения, так и через 3 мес показатель качества жизни в изучаемой группе оказался стабильно в 1,2 раза выше (см. рис. 3).

Как видно из данных, представленных на рис. 5, на исходном визите статистически значимых межгрупповых различий не установлено. В то же время на втором и третьем визитах выявлены существенные различия ($p<0,001$).

Рис. 7. Динамика времени засыпания в сравниваемых группах.**Fig. 7. Change over time of the falling asleep time in the compared groups.****Рис. 8. Динамика показателя М-эхо в сравниваемых группах.****Fig. 8. Change over time of the M-echo in the compared groups.**

Выявленная динамика наглядно проиллюстрирована на рис. 5. На графике видно, что в группе пациенток, получавших Неоклимсал, улучшение оказалось более выраженно.

В ходе оценки динамики показателя психического здоровья (см. рис. 6) на исходном визите также не установлено статистически значимых межгрупповых различий. Однако на втором и третьем визитах они выявлены ($p<0,001$).

Как видно на диаграмме (см. рис. 6), в группе леченных препаратом Неоклимсал улучшение также более выражено.

Для оценки влияния терапии препаратом Неоклимсал на нарушения сна изучена динамика времени засыпания пациенток изучаемой когорты (рис. 7).

Как видно из данных, представленных на рис. 7, уже на втором и третьем визитах отмечены значимые межгрупповые различия ($p<0,001$). При этом динамика показателей кардинально различалась.

Как видно на диаграмме (см. рис. 7), в группе леченных препаратом Неоклимсал показатель на третьем визите оказался в 2,13 раза меньше в сравнении с исходным ($p<0,001$), тогда как в группе плацебо он снизился лишь в 1,3 раза.

В рамках оценки безопасности терапии проведен анализ динамики толщины эндометрия при ультразвуковом исследовании в сравниваемых подгруппах (рис. 8).

Как видно из данных, представленных на рис. 8, ни на первом визите, что соответствовало критериям включения, ни после окончания лечения показатель М-эхо не превышал 3,6 мм, что свидетельствовало о безопасности терапии. Статистически значимых различий ни между группами, ни в динамике наблюдения не выявлено.

Таблица 1. Оценка результатов маммографии участниц исследования (шкала BI-RADS, первый визит)**Table 1. Mammography results of study patients (BI-RADS, first visit)**

Группы	BI-RADS 1, абс. (%)	BI-RADS 2, абс. (%)	p
Неоклимсал (n=75)	61 (81,3)	14 (18,7)	0,832
Плацебо (n=75)	62 (82,7)	13 (17,3)	

Таблица 2. Оценка результатов маммографии участниц исследования (шкала BI-RADS) через 12 мес после начала лечения**Table 2. Mammography results of study patients (BI-RADS) 12 months after the start of treatment**

Группы	BI-RADS 1, абс. (%)	BI-RADS 2, абс. (%)	p
Неоклимсал (n=75)	62 (82,7)	13 (17,3)	0,832
Плацебо (n=75)	61 (81,3)	14 (18,7)	

В ходе лечения ни у одной пациентки не зафиксировано побочных эффектов и/или аллергических реакций.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, на входе в исследование у всех участниц в заключениях по результатам маммографии либо не отмечалось патологических изменений, либо они носили доброкачественный характер.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в динамике через 12 мес после начала лечения в обеих группах статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p=0,832$), притом у всех пациенток либо не отмечалось патологических изменений, либо они носили доброкачественный характер. BI-RADS 0, а также BI-RADS 3 и более не выявлены (см. табл. 2).

Обсуждение

Современная парадигма доказательной негормональной терапии климактерических расстройств предусматривает возможность применения таких препаратов, как клонидин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, габапентин и другие, однако все они, как правило, приводят к легким или умеренным побочным эффектам от лечения [26, 27]. В перечне альтернативных методов лечения широко представлены такие растения, как соя (*Glycine max*), черный кохощ (*Actaea racemosa*), донг-куай (*Angelica sinensis*), хмель (*Humulus lupulus*), мексиканский ямс (*Dioscorea villosa*), женьшень (*Panax ginseng*), масло примулы вечерней (*Oenothera biennis*), зверобой (*Hypericum perforatum*), гинкго (*Ginkgo biloba*) и др. Помимо фитопрепаратов многим женщинам помогает использование методов релаксации, акупунктуры и гомеопатии [26].

Три гомеопатических препарата широко используются для лечения климактерических симптомов: *Lachesis* (получаемый из яда *Lachesis genera*), *Pulsatilla* (получаемый из растения *Anemone pulsatilla*) и *Sepia* (получаемый из чернил каракатицы [порядок *Sepiida*, класс *Cephalopoda*]) [26].

Несмотря на то что во многих обсервационных исследованиях уже показано, что гомеопатические средства способны облегчать приливы жара, усталость, тревогу, депрессию и повышать качество жизни у женщин в постменопаузе, имеющих противопоказания к МГТ, есть также и исследования, которые не выявляют значительного влияния гомеопатии на выраженность климактерических расстройств [28–30]. Эти противоречия демонстрируют актуальность хорошо спланированных, адекватных по мощности исследований, которые позволят определить, насколько и у кого могут быть эффективны гомеопатические и фитопрепараты

и насколько они безопасны при использовании для купирования климактерической симптоматики.

В настоящем исследовании изучена эффективность препарата Неоклимсал, в состав которого входят как экстракты лекарственных растений (*Atropa belladonna*, *Cimicifuga racemosa*, *Strychnos ignatii*), так и экстракты, полученные от животных (*Lachesis mutus*, *Sepia officinalis*). Компоненты комплекса уже неоднократно изучены по отдельности как варианты негормональной терапии вазомоторных и психоэмоциональных симптомов климактерического расстройства. Отдельные представители алкалоидов Белладонны тропанового ряда (например, скополамин) оказывают регулирующее действие на ЦНС и сосудосуживающее влияние, а также имеют антисекреторные эффекты (в частности в потовых железах), что обуславливает их потенциальное использование в качестве седативного и спазмолитического компонента с целью терапии психоэмоциональных расстройств, а также для купирования приливов, ознобов и потливости у женщин в постменопаузе. Эффективность белладонны подтверждена в ряде клинических исследований [31]. Яд гремучей змеи (*Lachesis mutus*), ключевым механизмом действия которого является восстановление баланса норадренергической и серотонинергической систем, играющих ключевую роль в развитии указанных нарушений, также продемонстрировал свою эффективность в терапии менопаузальных расстройств в серии исследований [32–34]. «Бобы Святого Игнатия» (*Strychnos ignatii*) показали свою эффективность в отношении купирования признаков клинической депрессии, лабильности настроения, плаксивости и мигрени [35]. По результатам проведенных исследований, *Strychnos ignatii* способствовали снижению уровня тревожности и распространенности нарушений сна в когорте пациенток с климактерическими расстройствами [36]. Фитоэстроген *Cimicifuga racemosa* также широко известен в качестве эффективного средства снижения выраженности вазомоторных симптомов, нарушений сна и раздражительности [37], в том числе в метаанализе 2021 г., включившем 16 рандомизированных клинических исследований и 43 759 пациенток [38].

Возможность применения препарата Неоклимсал в когорте пациенток с климактерическими нарушениями ранее изучена в исследовании под руководством профессора В.П. Сметник [39]. Тогда препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность, однако выборка оказалась невелика, а исследование не являлось сравнительным. Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование позволяет расценить полученные результаты как «данные, основанные на доказанном» (уровень Ia).

Продемонстрирована высокая эффективность препарата Неоклимсал как средства облегчения вазомоторных симптомов менопаузы легкой степени. В динамике в основной группе отмечено значимое снижение выраженности клинической симптоматики уже через 1 мес терапии, с пролонгацией терапевтического эффекта через 3 мес от начала лечения ($p<0,001$). Выраженность депрессии снизилась вдвое через 1 мес терапии и в 2,8 раза – через 3 мес ($p<0,001$). Что касается вазомоторных проявлений, то использование препарата позволило снизить их выраженность в 2,3 раза по окончании курса терапии, и в 4,3 раза – спустя еще 2 мес ($p<0,001$). Пролонгированный эффект лечения позволил значимо повысить качество жизни пациенток, леченных препаратом Неоклимсал, что подтверждено улучшением показателей шкалы MENQOL в 1,35 раза через 1 мес после начала терапии, с сохранением результата через 3 мес в динамике наблюдения ($p<0,001$).

Безопасность препарата подтверждается отсутствием фактов регистрации негативных побочных эффектов и аллергических реакций, а также отсутствием негативной динамики показателей толщины эндометрия в течение 3 мес после начала лечения и оценки результатов маммографии через 12 мес.

Заключение

Подводя итог проведенного исследования, следует отметить, что полученные результаты свидетельствуют о значимом облегчении климактерической симптоматики на фоне использования препарата Неоклимсал. Получены доказательные данные о его эффективности в отношении вазомоторных симптомов и депрессии в ранней постменопаузе, а также показано общее благоприятное воздействие на организм при нарушениях сна, снижение выраженности ментального дистресса и повышение показателей физического и эмоционального качества жизни.

Препарат хорошо переносился участницами исследования, нежелательных явлений не зарегистрировано. Профиль безопасности препарата Неоклимсал в сочетании с его эффективностью в купировании климактерических расстройств позволяет предположить, что он может быть безопасным и эффективным вариантом негормональной терапии для женщин, испытывающих легкие симптомы, связанные с менопаузой, имеющих противопоказания к назначению МГТ или не желающих ее использовать.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РУДН. Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of People's Friendship University of Russia (RUDN University). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

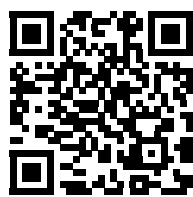
Литература/References

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов. *Доктор.Ру.* 2015;14(115):32-7 [Radzinskii V, Khamoshina MB, Shestakova IG, Os'makova AA. Menopauzal'nyi sindrom – terapiia i profilaktika: dokazannyye vozmozhnosti fitoestrogenov. *Doctor.Ru.* 2015;14(115):32-7 (in Russian)].
2. Dunneram Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):438-48. DOI:10.1017/S0029665118002884
3. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal Analysis of the Association Between Vasomotor Symptoms and Race/Ethnicity Across the Menopausal Transition: Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Public Health.* 2006;96(7):1226-35. DOI:10.2105/AJPH.2005.066936
4. Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):1-15. DOI:10.1210/clinem/dgaa764
5. Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor Symptoms Across the Menopause Transition: Differences Among Women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(4):629-40. DOI:10.1016/j.ogc.2018.07.005
6. Delamater L, Santoro N. Management of the Perimenopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2018;61(3):419-32. DOI:10.1097/GRF.0000000000000389
7. Freeman EW, Sammel MD. Methods in a longitudinal cohort study of late reproductive age women: the Penn Ovarian Aging Study (POAS). *Womens Midlife Health.* 2016;2:1. DOI:10.1186/s40695-016-0014-2
8. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard study of moods and cycles. *Archives of General Psychiatry.* 2006;63(4):385-90. DOI:10.1001/archpsyc.63.4.385
9. Kulkarni J. Perimenopausal depression – an under-recognised entity. *Australian Prescriber.* 2018;41(6):183-5. DOI:10.18773/austprescr.2018.060
10. Inayat K, Danish N, Hassan L. Symptoms Of Menopause In Peri And Postmenopausal Women And Their Attitude Towards Them. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017;29(3):477-80.
11. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731. DOI:10.1371/journal.pmed.1003731
12. Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(6):101577. DOI:10.1016/j.beem.2021.101577
13. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. *JAMA Intern Med.* 2015;175(4):531. DOI:10.1001/jamainternmed.2014.8063
14. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause.* 2007;13(3):370-6. DOI:10.1097/01.gme.0000186663.36211.c0
15. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 1997;138(3):863-70. DOI:10.1210/endo.138.3.4979
16. Arao Y, Korach KS. The physiological role of estrogen receptor functional domains. *Essays Biochem.* 2021;65(6):867-75. DOI:10.1042/EBC20200167
17. Rowe IJ, Baber RJ. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric.* 2021;24(1):57-63. DOI:10.1080/13697137.2020.1863356
18. Canivenc-Lavie MC, Bennetau-Pelissier C. Phytoestrogens and Health Effects. *Nutrients.* 2023;15(2):317. DOI:10.3390/nu15020317
19. Goyal A, Verma A, Agrawal N. Dietary Phytoestrogens: Neuroprotective Role in Parkinson's Disease. *Curr Neurovasc Res.* 2021;18(2):254-67. DOI:10.2174/1567202618666210604121233
20. Abdi F, Rahnamaei FA, Roozbeh N, Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261:222-35. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.03.039

21. Anandhi Senthilkumar H, Fata JE, Kennelly EJ. Phytoestrogens: The current state of research emphasizing breast pathophysiology. *Phytother Res.* 2018;32(9):1707-19. DOI:10.1002/ptr.6115
22. Клинические рекомендации Минздрава России «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М., 2021 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia "Menopause and climacteric condition in women". Moscow, 2021 (in Russian)].
23. Greene JG. Greene Climacteric Scale (GCS). Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas.* 1998;29(1):25-31.
24. Sydora BC, Fast H, Campbell S, et al. Use of the Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL) questionnaire in research and clinical practice: a comprehensive scoping review. *Menopause.* 2016;23(9):1038-51. DOI:10.1097/GME.0000000000000636
25. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116671725. DOI:10.1177/2050312116671725
26. Raccach-Tebeka B, Boutet G, Plu-Bureau G. Alternatives non hormonales de prise en charge des bouffées vasomotrices post-ménopausiques. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi [Non-hormonal alternatives for the management of menopausal hot flashes. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2021;49(5):373-93 (in French). DOI:10.1016/j.gofs.2021.03.020
27. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No or maybe? *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111180. DOI:10.1016/j.mce.2021.111180
28. Macías-Cortés E. Menopause is more than Hot Flashes: What is Missing in Homeopathic Research? A Narrative Review. *Homeopathy.* 2022;111(2):79-96. DOI:10.1055/s-0041-1733971
29. Macías-Cortés E. Menopause: Questions and Answers for Improving Homeopathic Clinical Practice. *Homeopathy.* 2022. DOI:10.1055/s-0042-1755362
30. Macías-Cortés EDC, Llanes-González L, Aguilar-Faisal L, Asbun-Bojalil J. Individualized Homeopathy for Depression in Climacteric Women: Comments on the Retraction by PLoS ONE. *Homeopathy.* 2020;109(4):267-70. DOI:10.1055/s-0040-1714741
31. Maurya VK, Kumar S, Kabir R, et al. Dark classics in chemical neuroscience: an evidence-based systematic review of belladonna. *ACS Chemical Neuroscience.* 2020;11(23):3937-54.
32. Cassilhas AB, Nascimento ALP, dos Santos JN, et al. Homeopatia no tratamento das alterações do climatério Homeopathy in the treatment of climacteric changes. *Braz J Health Rev.* 2021;4(6):28287-99.
33. Colau JC, Vincent S, Marijnen P, Allaert FA. Efficacy of a non-hormonal treatment, BRN-01, on menopausal hot flashes. *Drugs R D.* 2012;12(3):107-19.
34. Bordet MF, Colas A, Marijnen P, et al. Treating hot flushes in menopausal women with homeopathic treatment—results of an observational study. *Homeopathy.* 2008;97(1):10-5.
35. van den Meerschaut L, Sünder A. The homeopathic preparation Nervoheel N can offer an alternative to lorazepam therapy for mild nervous disorders. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009;6(4):507-15.
36. Татарчук Т., Ефименко О.О., Занько О.В. Nonhormonal therapy of climacteric disorders. *Репродуктивная эндокринология.* 2016;30:75-80 [Tatarchuk T, Yefimenko OO, Zan'ko OV. Nonhormonal therapy of climacteric disorders. *Reproductive endocrinology.* 2016;30:75-80 (in Russian)].
37. Guida M, Raffone A, Travaglino A, et al. Cimicifuga racemosa isopropanolic extract for menopausal symptoms: an observational prospective case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(12):1132-7.
38. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms – an update on the evidence. *Climacteric.* 2021;24(2):109-19.
39. Сметник В.П., Чернуха Г.Е., Марченко Л.А. Отчет о клиническом применении комплексного гомеопатического лекарственного средства «Неоклимсал» при климактерическом синдроме, 2004 [Smetnik VP, Chernuha GE, Marchenko LA. Otchet o klinicheskom primenenii kompleksnogo gomeopaticheskogo lekarstvennogo sredstva «Neoklimsal» pri klimaktericheskom sindrome, 2004 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Симптомы и клиника постменопаузальной вульвовагинальной атрофии в различные стадии постменопаузы

Л.З. Зиганшина✉, С.Ю. Муслимова, И.В. Сахаутдинова, Э.М. Зулкарнеева

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

Аннотация

Гипоэстрогения, связанная с менопаузой, оказывает сильное негативное влияние на состояние влагалища и мочевыводящих путей и часто приводит к развитию генитоуринарного менопаузального синдрома, значительно нарушающего качество жизни женщин. Менопаузальная вульвовагинальная атрофия диагностируется у 36–90% женщин в пери- и постменопаузе. В последние годы выявлено, что это состояние также присутствует и у 19% женщин в возрасте 40–45 лет в период пременопаузы.

Цель. Изучить соотношение динамики выраженности симптомов и влияния их на качество жизни женщин, а также клинические проявления постменопаузальной атрофического вагинита в зависимости от стадии постменопаузы.

Результаты. Пациентки уже на ранней стадии постменопаузального периода имели индекс вагинального здоровья, соответствующий умеренной атрофии. На протяжении всего изученного периода постменопаузы клинические проявления вагинальной атрофии прогрессивно нарастали, и в позднем менопаузальном периоде индекс вагинального здоровья соответствовал выраженной атрофии.

Заключение. Мы считаем, что терапия вульвовагинальной атрофии должна начинаться с периода ранней менопаузы. В это время женщины наиболее заинтересованы в лечении, так как качество их жизни значительно страдает за счет вновь появившихся крайне неприятных ощущений. В то же время незначительные атрофические изменения тканей влагалища и вульвы легче поддаются терапии.

Ключевые слова: вагинальное здоровье, менопауза, вульвовагинальная атрофия, мочеполовой синдром

Для цитирования: Зиганшина Л.З., Муслимова С.Ю., Сахаутдинова И.В., Зулкарнеева Э.М. Симптомы и клиника постменопаузальной вульвовагинальной атрофии в различные стадии постменопаузы. Гинекология. 2023;25(2):153–157. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202132

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Symptoms and clinic of postmenopausal vulvovaginal atrophy in different stages of postmenopause: A cross sectional study

Liana Z. Ziganshina✉, Sofia Yu. Muslimova, Indira V. Sakhautdinova, Elmira M. Zulkarneeva

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Abstract

Hypoestrogenism associated with menopause has a strong negative effect on the condition of the vagina and urinary tract, and often leads to the development of genitourinary menopausal syndrome, significantly disrupting the quality of life of women. Menopausal vulvovaginal atrophy is diagnosed in 36 to 90% of peri- and postmenopausal women. In recent years, it has been revealed that this condition is also present in 19% of women aged 40–45 years during premenopause.

Aim. The aim of the study was to study the relationship between the dynamics of the severity of symptoms and their impact on the quality of life of women, and the clinical manifestations of postmenopausal atrophic vaginitis, depending on the stage of postmenopause.

Results. Patients in the early postmenopausal period had a vaginal health index consistent with moderate atrophy. Throughout the postmenopausal period studied, clinical manifestations of vaginal atrophy progressed, and in the late menopausal period, the vaginal health index was consistent with severe atrophy.

Conclusion. In our opinion the therapy of vulvovaginal atrophy should begin with the period of early menopause. At this time, women are most interested in treatment, as their quality of life suffers significantly due to the newly appeared extremely unpleasant sensations. At the same time, minor atrophic changes in the tissues of the vagina and vulva are easier to treat.

Keywords: vaginal health, menopausal, vulvovaginal atrophy, urogenital syndrome

For citation: Ziganshina LZ, Muslimova SYu, Sakhautdinova IV, Zulkarneeva EM. Symptoms and clinic of postmenopausal vulvovaginal atrophy in different stages of postmenopause: A cross sectional study. Gynecology. 2023;25(2):153–157. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202132

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зиганшина Лиана Замировна** – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: medicalscience@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8145-4148

Муслимова Софья Юрьевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sjmus1956@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6060-3055

Сахаутдинова Индира Венеровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: indira2172@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2908-8275

Зулкарнеева Эльмира Маратовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: zulkarneeva.elmira@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0724-8765

✉ **Liana Z. Ziganshina** – Assistant, Bashkir State Medical University. E-mail: medicalscience@bk.ru; ORCID: 0000-0002-8145-4148

Sofia Yu. Muslimova – D. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: sjmus1956@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6060-3055

Indira V. Sakhautdinova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: indira2172@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2908-8275

Elmira M. Zulkarneeva – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: zulkarneeva.elmira@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0724-8765

Введение

Гипоэстрогения, связанная с менопаузой, оказывает сильное негативное влияние на состояние влагалища и мочевыводящих путей и часто приводит к развитию генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), значительно нарушающего качество жизни женщин [1]. ГУМС включает 3 группы симптомов: вагинальные (сухость, жжение, раздражение), сексуальные (дискомфорт или боль и нарушение половой функции) и мочевые (поллакиурию, стрессовое недержание мочи, дизурию, странгурию и частые инфекции мочевыводящих путей) симптомы. Генитальные синдромы ранее описывались как менопаузальная вульвовагинальная атрофия (МВВА) [2]. Считается, что в отличие от других симптомов менопаузы ГУМС является хроническим заболеванием, которое имеет тенденцию к ухудшению в течение многих лет после менопаузы [3].

МВВА диагностируется у 36–90% женщин в пери- и постменопаузе. В последние годы выявлено, что это состояние также присутствует и у 19% женщин в возрасте 40–45 лет в период пременопаузы [4, 5].

Несмотря на высокую распространенность МВВА, диагностика и лечение данного состояния на сегодняшний день недостаточно эффективны. Это связано с тем, что большинство женщин по разным причинам не обращаются к гинекологу по поводу симптомов МВВА. Принято считать, что МВВА является признаком естественного старения. Некоторые стесняются говорить об этом. Часто женщины не знают, что данное состояние можно вылечить. Со стороны их лечащего врача препятствием к своевременному выявлению и назначению адекватной терапии МВВА становятся недостаток времени и/или кажущееся отсутствие интереса. Какой бы ни являлась причина, недостаточная диагностика по-прежнему остается одной из основных проблем в лечении МВВА [6, 7]. Очень часто женщины занимаются самолечением, используя безрецептурные препараты, которые по большей части неэффективны или недостаточно эффективны, поэтому их прием быстро прекращается, и женщина живет с этим заболеванием без лечения [4].

Клинические признаки МВВА на уровне влагалища включают в себя множество проявлений от сухости и недостаточной гидратации, покраснения, потери эластичности, петехий, изъязвлений, воспаления, атипичных выделений до фиброза и облитерации влагалища. Наиболее частыми проявлениями МВВА в области вульвы являются уменьшение толщины ткани, склеивание половых губ, выпадение лобковых волос и расчесы из-за зуда. С течением времени у 76% женщин к перечисленным жалобам присоединяется поверхностная диспареуния, которая может быть связана с зудом, ощущением жжения и восприимчивостью к механическим повреждениям, белями или атипичными выделениями [7]. На уровне вульвы наиболее частыми симптомами являются жжение, боль, повышенная восприимчивость к физическим и химическим раздражителям, механические повреждения [8]. Все эти изменения оказывают большое влияние на женскую сексуальность и семейные отношения [9].

Влияние симптомов МВВА на качество жизни подтверждается масштабными исследованиями, проведенными в последние годы. Полученные в результате исследования EVES (обзор качества жизни 1066 итальянских женщин в постменопаузе в зависимости от тяжести МВВА) данные показали, что у женщин с выраженными симптомами МВВА показатели качества жизни оказались значительно хуже, чем у женщин без них [5]. Группа авторов под руководством М. DiBonaventura пришла к заключению, что симптомы МВВА связаны с клинически значимым снижением качества жизни, которое можно сравнить

Таблица 1. Распределение женщин по менопаузальному возрасту

Table 1. Distribution of women by menopausal age

Стадия постменопаузы по STRAW-10	Основная группа	
	абс.	%
2 года (+1a, +1b)	14	9,1
3–6 лет (+1c)	77	57,6
>6 лет (+2)	48	33,3
Итого	139	100

Таблица 2. Шкала D. Barlow для оценки интенсивности урогенитальных расстройств [15]

Table 2. D. Barlow scale to assess the intensity of urogenital disorders [15]

Балл	Степень выраженности симптомов
1	Незначительны, не оказывают влияния на повседневную жизнь
2	Дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь
3	Выраженная рецидивирующая симптоматика, влияющая на повседневную жизнь
4	Выраженная симптоматика, постоянно влияющая на повседневную жизнь
5	Очень выраженная симптоматика, мешающая жить

с серьезными заболеваниями, такими как артрит, хроническая обструктивная болезнь легких, астма и синдром раздраженного кишечника [10]. Может потребоваться интенсивное лечение симптомов МВВА, чтобы смягчить его влияние на качество жизни женщин. По данным Е.В. Тихомировой и соавт., снижение качества жизни женщин при постменопаузальном атрофическом вагините колеблется от 4 до 80% и зависит от тяжести процесса [11].

В связи с описанными сложностями возникает потребность совершенствования алгоритма диагностики МВВА. Диагноз вульвовагинальной атрофии принято выставлять на основании клинической оценки: анамнеза, оценки симптомов у пациентки, гинекологического осмотра с оценкой клинических признаков. Кроме того, можно использовать стандартизированные баллы и лабораторные тесты, такие как оценка pH влагалища и индекса созревания влагалища (VMI) [12].

Однако не всегда существует корреляция между клиническими признаками, лабораторными данными и симптомами, это представляет собой важное ограничение для диагностики. Еще одна проблема – субъективность диагноза. Одним из наиболее часто используемых показателей является индекс здоровья влагалища (VHI) [3]. С помощью этой методики проводится оценка в баллах следующих параметров: эластичности влагалища, выделений, pH, наличия петехий на эпителиальной слизистой оболочке и гидратации. Индекс здоровья вульвы можно использовать для оценки воспаления вульвы, сокращения мускулатуры, боли при введении зеркала и целостности эпителия [13, 14].

Цель исследования – изучить соотношение динамики выраженности симптомов и влияния их на качество жизни женщин, а также клинические проявления постменопаузального атрофического вагинита в зависимости от стадии постменопаузы.

Материалы и методы

С целью оценки корреляции качества жизни и степени атрофических изменений влагалища в зависимости от стадии постменопаузы нами проведено определение качества жизни и индекса вагинального здоровья у 139 женщин в периоде постменопаузы. Для того чтобы выявить зависимость тяжести ме-

Таблица 3. Индекс состояния влагалища по G. Bachmann [16]**Table 3. The index of the state of the vagina according to G. Bachmann [16]**

Индекс состояния влагалища	Эластичность	Трансудат	pH	Состояние	Влажность эпителия
1 балл – высшая степень атрофии	Отсутствует	Отсутствует	>6,1	Петехии, кровотоочивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла – выраженная атрофия	Слабая	Скудный, поверхностный, желтый	5,6–6	Кровотоочивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла – умеренная атрофия	Средняя	Поверхностный белый	5,1–5,5	Кровотоочивость при соскабливании	Минимальная
4 балла – незначительная атрофия	Хорошая	Умеренный белый	4,7–8	Нерыхлый, тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов	Отличная	Достаточный белый	<4,5	Нормальный эпителий	Нормальная

Таблица 4. Оценка влияния симптомов менопаузального атрофического вагинита на качество жизни в зависимости от стадии менопаузы в баллах по шкале D. Barlow [15]**Table 4. Evaluation of the impact of symptoms of menopausal atrophic vaginitis on the quality of life depending on the stage of menopause in points on the D. Barlow scale [15]**

	Сухость	Жжение	Дискомфорт	Зуд	Выделения	Диспареуния	Σ
<i>2 года (+1a и +1b) ранний менопаузальный период</i>							
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	14	6	10	9	7	6	52
4	0	2	0	2	4	3	5
5	0	0	4	3	0	0	7
Σ	42	26	50	50	36	30	234/64
<i>3–6 лет (+1c) ранний менопаузальный период</i>							
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	54	5	49	25	40	15	188
4	3	5	6	0	10	0	24
5	0	0	2	0	7	2	11
Σ	174	35	181	75	195	55	715/223
<i>>6 (+2) поздний менопаузальный период</i>							
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	27	4	19	18	28	3	99
4	2	0	3	2	3	0	10
5	4	3	0	0	2	0	9
Σ	109	27	69	62	106	9	382/118

нопаузального генитоуринарного синдрома от менопаузального возраста, мы распределили женщин по менопаузальному возрасту в соответствии с этапами старения репродуктивной системы STRAW-10. Распределение женщин по менопаузальному возрасту в соответствии с этапами старения репродуктивной системы STRAW-10 представлено в табл. 1.

С целью определения влияния симптомов ГУМС на качество жизни женщины использована шкала D. Barlow и соавт. [15] для оценки интенсивности урогенитальных расстройств (табл. 2).

Определение инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза проведено по общепринятой методике, предложенной G. Bachmann и соавт. в 1992 г. [16]. Оценка проводилась по 5 показателям: объем и качество влагалищных выделений, уровень pH влагалищной жидкости, состояние эпителия влагалища: его увлажнение, эластичность, признаки истончения, риск травматизации. Каждый параметр оценивался по 5-балльной шкале, с последующим суммированием результатов. Суммарно 25 баллов соответствовали нормальному состоянию влагалища; 20 – незначи-

тельной атрофии, 15 баллов и ниже – наличию объективных проявлений атрофических изменений (табл. 3).

Результаты

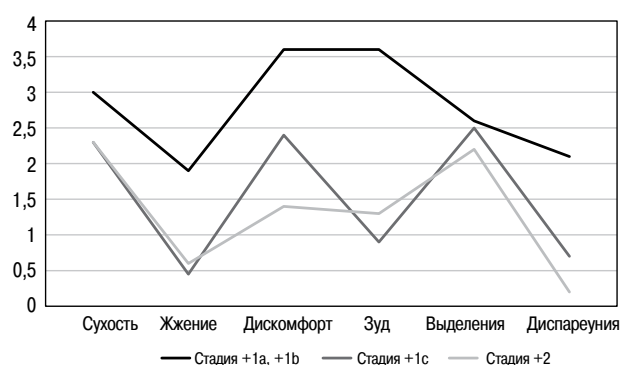
Для оценки интенсивности клинических проявлений МВВА при вагинальном исследовании мы пользовались индексом состояния влагалища D. Barlow и соавт. (табл. 2) [15]. Данные, полученные нами в результате опроса женщин, представлены в табл. 4.

В стадии постменопаузы +1a и +1b женщины отмечали дискомфорт, зуд и сухость как наиболее выраженные симптомы МВВА. Эти симптомы предъявляли большинство женщин и оценивали их на 3 балла, т.е. как выраженную рецидивирующую симптоматику, влияющую на повседневную жизнь. На 4 и 5 баллов оценили выраженность симптомов всего 3 пациентки. В этой группе на каждую пациентку приходилось по 4,6 жалобы и средний балл на каждую из них равнялся 16,7.

На стадии менопаузы +1c так же, как и на предыдущей, большинство женщин оценивали выраженность жалоб на

Таблица 5. Динамика индекса вагинального здоровья в основной и контрольной группах в зависимости от стадий менопаузы по STRAW в баллах по G. Bachmann**Table 5. Dynamics of the index of vaginal health in the main and control groups depending on the stages of menopause according to STRAW in points according to G. Bachmann**

Стадия постменопаузы	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	Итого
+1a, +1b (2 года)	0	2	12	0	0	40
+1c (3–6 лет)	0	1	64	12	0	242
+2 >6 лет	0	11	29	8	0	141
Общее число женщин	0	14	105	20	0	139
						423

Рис. 1. Динамика интенсивности вульвовагинальной атрофии у женщин на различных стадиях постменопаузы по шкале D. Barlow.**Fig. 1. Dynamics of the intensity of vulvovaginal atrophy in women at various stages of postmenopause according to the D. Barlow scale.**

3 балла. Количество жалоб на каждую женщину уменьшилось до 2,89, а интенсивность – до 9,29.

В позднем менопаузальном периоде также в подавляющем большинстве проявления вульвовагинальной атрофии значительно нарушали повседневную жизнь женщин. Количество жалоб на 1 пациентку составило 2,46, а их интенсивность – 7,96.

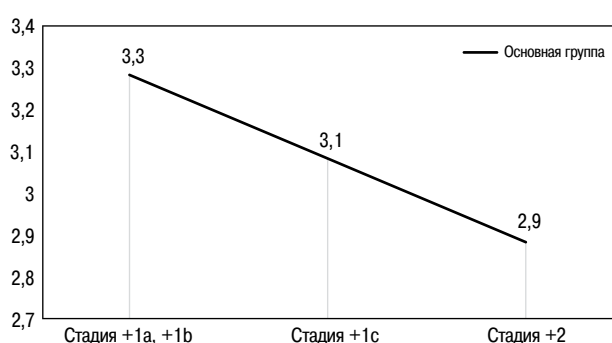
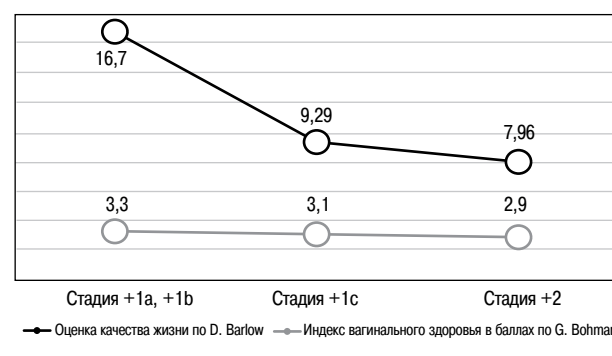
Нами проведен анализ динамики интенсивности каждого симптома вульвовагинальной атрофии по среднему баллу шкалы D. Barlow у женщин в зависимости от стадии постменопаузы (рис. 1).

С увеличением продолжительности постменопаузы интенсивность симптомов вульвовагинальной атрофии значительно снижалась. Особенно выраженной стала интенсивность таких жалоб, как жжение, дискомфорт, зуд и диспареуния. Сухость и выделения продолжали беспокоить женщин с одинаковой интенсивностью на протяжении всех трех стадий менопаузы.

При анализе вагинального здоровья женщин в зависимости от стадии постменопаузы мы выявили другие тенденции (табл. 5).

Клиника менопаузального атрофического вагинита, по данным оценки по G. Bohman, у пациенток всех 3 групп не выходила за пределы умеренной атрофии. На стадии ранней постменопаузы +1a и +1b средний балл оценки вагинального здоровья составил 3,3, на стадии +1c снизился до 3,1 и к стадии +2 произошло его снижение до 2,9. Это хорошо прослеживается на представленном графике (рис. 2).

Таким образом, наши пациентки уже на ранней стадии постменопаузального периода имели индекс вагинального здоровья, соответствующий умеренной атрофии. На протяжении всего изученного периода постменопаузы клинические проявления вагинальной атрофии прогрессивно нарастали, и в позднем менопаузальном периоде ин-

Рис. 2. Динамика клинических проявлений менопаузального атрофического вагинита в основной и контрольной группах в зависимости от этапа постменопаузы.**Fig. 2. Dynamics of clinical manifestations of menopausal atrophic vaginitis in the main and control groups, depending on the stage of postmenopause.****Рис. 3. Соотношение динамики оценки женщинами влияния симптомов менопаузального атрофического вагинита на качество жизни по шкале D. Barlow и динамики его клинических проявлений по шкале G. Bachmann в зависимости от стадии менопаузы.****Fig. 3. The ratio of the dynamics of women's assessment of the impact of symptoms of menopausal atrophic vaginitis on the quality of life according to the Barlow scale and the dynamics of its clinical manifestations according to the Bachmann scale, depending on the stage of menopause.**

декс вагинального здоровья соответствовал выраженной атрофии.

Сопоставив динамику оценки женщинами влияния симптомов менопаузального атрофического вагинита на качество жизни в зависимости от стадии менопаузы и динамику его клинических проявлений, мы пришли к выводу, что с течением времени женщины привыкают к проявлению

вульвовагинальной атрофии. Несмотря на то что степень изменений тканей вульвы и влагалища неуклонно усугубляется, качество жизни пациентки с течением менопаузы становится лучше (рис. 3).

Заключение

Исходя из изложенного, мы считаем, что терапия вульвовагинальной атрофии должна начинаться с периода ранней менопаузы. В это время женщины наиболее заинтересованы в лечении, так как качество их жизни значительно страдает за счет появившихся крайне неприятных ощущений. Наш вывод согласуется с мнением N. Panay и соавт., которые считают, что в идеале лечение MBVA следует начинать, когда симптомы только появляются и вызывают стресс у женщины, а не позже, когда состояние становится более серьезным и может быть невыносимым для женщины [17]. В то же время незначительные атрофические изменения тканей влагалища и вульвы легче поддаются терапии.

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

- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric*. 2014;17(5):557-63. DOI:10.3109/13697137.2014.946279
- Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):704-11. DOI:10.1016/j.ajog.2016.07.045
- Alvisi S, Gava G, Orsili, et al. Vaginal Health in Menopausal Women. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):615. DOI:10.3390/medicina55100615
- Cagnacci A, Xholli A, Schlauzero M, et al. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric*. 2019;22(1):85-9. DOI:10.1080/13697137.2018.1529748
- Nappi RE, Seracchioli R, Salvatore S, et al. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(5):453-9. DOI:10.1080/09513590.2018.1563883
- 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. DOI:10.1016/j.jsxm.2017.01.010
- 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
- Murina F, Di Francesco S, Oneda S. Vulvar vestibular effects of ospemifene: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(7):631-5. DOI:10.1080/09513590.2018.1427717
- Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: A New Paradigm in Treating Sexual Dysfunction During Menopause and Andropause. *Sex Med Rev*. 2018;6(3):384-95. DOI:10.1016/j.sxm.2017.11.002
- DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, et al. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24(9):713-22. DOI:10.1089/jwh.2014.5177
- Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Титченко Ю.П., Фомина-Нилова О.С. Возможности негормональной терапии пациенток с вульвовагинальной атрофией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(4):58-64 [Tikhomirova EV, Balan VE, Titchenko YuP, Fomina-Nilova OS. Opportunities for non-hormonal therapy of patients with vulvovaginal atrophy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(4):58-64 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush2020004158
- Bleibel B, Nguyen H. Vaginal Atrophy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022.
- Sarmento ACA, Lirio JF, Medeiros KS, et al. Physical methods for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;153(2):200-19. DOI:10.1002/ijgo.13561
- Palacios S. Assessing symptomatic vulvar, vaginal, and lower urinary tract atrophy. *Climacteric*. 2019;22(4):348-51. DOI:10.1080/13697137.2019.1600499
- Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(1):87-91.
- Bachmann GA, Ntelovitz M, Kelly SJ, et al. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexualitv*. 1992;8:3-8.
- Panay N, Palacios S, Bruyniks N, et al. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019;124:55-61. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.03.013

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023

Экспрессия маркеров апоптоза NF-κB, Bcl-2 и Caspase-8 в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе и хроническом эндометрите

Г.И. Табеева[✉], А.В. Трегубова, А.В. Асатунова, М.Р. Думановская, А.С. Магнаева, А.А. Сметник, С.В. Павлович

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

Аннотация

Цель. Изучить особенности регуляции апоптоза в эндометрии женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) и наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на основе изучения экспрессии таких его регуляторов, как транскрипционный фактор (NF-κB), Bcl-2 и Caspase-8.

Материалы и методы. В исследовании проведена оценка экспрессии таких факторов апоптоза, как Caspase-8, транскрипционный фактор, Bcl-2, у пациенток с ХЭ (n=23), наружным генитальным эндометриозом – НГЭ (n=20), неизменным эндометрием (контрольная группа; n=7). Статистически значимые различия выявлены в отношении всех исследуемых маркеров (p<0,05).

Результаты. Усиление экспрессии факторов апоптоза, вероятно, демонстрирует высокую провоспалительную активность эндометрия как при ХЭ, так и при НГЭ. В случае НГЭ данный эффект более выражен на транскрипционном уровне в виде повышения экспрессии транскрипционного фактора как в железистых, так и в стромальных клетках эндометрия. Вероятно, это обусловлено системным характером хронического воспалительного процесса. Для ХЭ, несмотря на антиапоптотическую активность Bcl-2, повышение экспрессии Caspase-8 в эндометрии, возможно, также указывает именно на преобладание активации врожденного иммунитета. **Заключение.** Дисбаланс про- и антиапоптотических факторов может являться одновременно индуктором цитотоксических и цитопротективных звеньев в генезе НГЭ и ХЭ, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, хронический эндометрит, иммуногистохимия, апоптоз, Caspase-8, транскрипционный фактор, Bcl-2

Для цитирования: Табеева Г.И., Трегубова А.В., Асатунова А.В., Думановская М.Р., Магнаева А.С., Сметник А.А., Павлович С.В. Экспрессия маркеров апоптоза NF-κB, Bcl-2 и Caspase-8 в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе и хроническом эндометрите. Гинекология. 2023;25(2):158–163.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202003

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Expression of NF-κB, Bcl-2 and Caspase-8 apoptosis markers in endometrium in external genital endometriosis and chronic endometritis: A retrospective study

Guzal I. Tabeeva[✉], Anna V. Tregubova, Aleksandra V. Asaturova, Madina R. Dumanovskaya, Alina S. Magnaeva, Antonina A. Smetnik, Stanislav V. Pavlovich

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

Abstract

Aim. To study the regulation of apoptosis in the endometrium of women with chronic endometritis (CE) and external genital endometriosis (EGE) based on the study of the expression of its regulators such as transcription factor (NF-κB), Bcl-2 and Caspase-8.

Materials and methods. The study evaluated the expression of apoptosis factors such as Caspase-8, NF-κB transcription factor, and Bcl-2, in patients with chronic endometritis (CE, n=23), external genital endometriosis (EGE, n=20), and intact endometrium (control group; n=7). Statistically significant differences were found for all test markers (p<0.05).

Results. The increased expression of apoptosis factors is probably related to high endometrial pro-inflammatory activity in both CE and EGE. For EGE, this effect is more pronounced at the transcription level in the form of an increase in the expression of the transcription factor NF-κB in both glandular and stromal endometrial cells. It is probably due to the systemic nature of the chronic inflammatory process. For CE, despite the antiapoptotic activity of Bcl-2, an increase in Caspase-8 expression in the endometrium may also indicate a predominance of innate immunity activation.

Conclusion. The imbalance of pro- and antiapoptotic factors can be an inducer of both cytotoxic and cytoprotective mechanisms of EGE and CE. However, it requires further research.

Keywords: external genital endometriosis, chronic endometritis, immunohistochemistry, apoptosis, Caspase-8, transcription factor, Bcl-2

For citation: Tabeeva GI, Tregubova AV, Asaturova AV, Dumanovskaya MR, Magnaeva AS, Smetnik AA, Pavlovich SV. Expression of NF-κB, Bcl-2 and Caspase-8 apoptosis markers in endometrium in external genital endometriosis and chronic endometritis: A retrospective study. Gynecology. 2023;25(2):158–163. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202003

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Табеева Гюзаль Искандеровна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: doctor.gtab@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1498-6520

Трегубова Анна Васильевна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_tregubova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-4601-1330

Асатунова Александра Вячеславовна – д-р мед. наук, зав. 1-м патологоанатомическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

[✉]**Guzal I. Tabeeva** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: doctor.gtab@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1498-6520

Anna V. Tregubova – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_tregubova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-4601-1330

Aleksandra V. Asaturova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_asaturova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-8739-5209

Введение

Апоптоз – это физиологический процесс запрограммированной гибели клетки, представляющий собой один из механизмов управления количеством клеточных популяций, объемом тканей и их гомеостазом. Известно, что в эндометрии он осуществляет важную регулируемую функцию, влияя на клеточную пролиферацию и дифференцировку. А баланс между анти- и проапоптотическими факторами принимает участие в циклическом ремоделировании эндометрия. Согласно данным литературы, в норме наибольшая апоптотическая активность в эндометрии отмечена в позднюю секреторную фазу и во время менструации [1]. Это приводит к элиминации клеток функционального слоя эндометрия, регуляции иммунного ответа без развития патологической воспалительной реакции и в дальнейшем – к циклической активации пролиферации клеток базального слоя.

Согласно ряду исследований изменение экспрессии регуляторов внешнего (рецепторного) и внутреннего (митохондриального) путей активации апоптоза в эндометрии обнаружено при различной патологии женской репродуктивной системы. Нарушение апоптоза является одним из патогенетических звеньев хронического воспаления, лежащего в основе таких заболеваний, как эндометриоз и хронический эндометрит (ХЭ). Кроме того, ХЭ чаще гистологически верифицируется у женщин с эндометриозом, чем без него (38,5 и 14,1%; $p < 0,001$ соответственно), что клинически проявляется аномальными маточными кровотечениями и репродуктивными нарушениями [2]. Результатами ряда исследований продемонстрировано снижение апоптотической активности клеток эутопического эндометрия при эндометриозе, чем авторы объясняют аномальное выживание клеток в эктопических очагах [3–6]. Тем не менее в литературе малочисленные данные исследований, касающиеся активности факторов апоптоза при ХЭ, довольно разноречивы. Часть из них выявила изменения экспрессии генов факторов, регулирующих апоптоз, свидетельствующие о снижении его активности [7, 8].

В то же время экспериментально выявлено, что как патогенные (pathogen-associated molecular pattern), так и эндогенные молекулы (damage-associated molecular pattern) могут способствовать активации не только анти-, но и проапоптотических факторов, способствуя поддержанию воспалительного процесса при различных заболеваниях, в том числе ХЭ [9, 10]. Кроме того, в литературе отсутствуют сравнительные исследования, изучающие апоптоз при эндометриозе и ХЭ.

В связи с этим **целью данной работы** явилось изучение особенностей регуляции апоптоза в эндометрии женщин с ХЭ и наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) на основе изучения экспрессии таких его регуляторов, как транскрипционный фактор (NF-κB), Bcl-2 и Caspase-8.

Материалы и методы

Материалом для настоящего ретроспективного исследования послужили образцы эндометрия женщин с подтвержденным гистологическим методом НГЭ ($n=23$) и ХЭ ($n=20$). Для контроля таким же методом отобрано 7 образцов нормального эндометрия женщин, прооперированных по поводу цистаденом яичников. Гистопрепараты эндометрия получены при раздельном диагностическом выскабливании матки или пайпель-аспирации в пролиферативную фазу менструального цикла (8–11-й день) в процессе обследования пациенток в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (всего $n=50$). У всех женщин отмечен регулярный ритм менструаций; гормональные и антибактериальные препараты в течение 3 мес, предшествующих забору материала, ни одна из них не получала. Возраст женщин всех 3 групп сопоставим между собой. Медиана возраста пациенток с НГЭ составила 33,5 (Q–Q3 – 26–45), ХЭ – 35 (27–43), женщин группы контроля – 34 (27–45) года. Показанием для проведения хирургического вмешательства лапароскопическим в сочетании с гистероскопическим доступом больным с подозрением на НГЭ в 17,4% (4/23) случаев явилось бесплодие, в 82,6% (19/23) – болевой синдром. Показанием для проведения биопсии эндометрия у больных с подозрением на ХЭ путем гистероскопии или пайпель-аспирации явились аномальные маточные кровотечения по типу межменструальных в 35% (7/20), бесплодие – в 60% (12/20), невынашивание беременности – в 5% (1/20) случаев. Гистологическое исследование проводилось традиционным способом. Диагноз ХЭ установлен на основании выявления диагностических маркеров – наличия 5 и более плазматических клеток [11]. Наличие очагов НГЭ у больных ХЭ исключено при проведении магнитно-резонансной томографии органов малого таза. В подавляющем большинстве случаев (82,6%) в биоптатах эндометрия группы женщин с НГЭ выявлены лимфоидная инфильтрация, очаговый склероз и фиброзные изменения стромы, гиперплазия базального слоя, в остальных 17,4% (4/23) случаев – ХЭ.

Все образцы ткани подвергались обработке согласно стандартному гистологическому протоколу. Гистологическое исследование биоптатов яичников выполняли в 1-м патологоанатомическом отделении (заведующая отделением – доктор медицинских наук А.В. Асатурова) ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с помощью микроскопа Leica DM 3000 (Leica, Германия). Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием биомаркеров HNF-beta 1 (клон ab187744, разведение 1:100, Abcam, США), Bcl-2 (клон 124, RTU, Cell Marque, США), Caspase-8 (клон ab4052, разведение 1:100 Abcam, США). Все препараты оцифрованы с помощью сканирующего микроскопа Aperio AT2 (Leica, Германия). Подсчет экспрессии осуществлялся количественным методом с использованием программного обеспечения ImageJ (открытый доступ), вычисление интенсивности экспрессии оценивалось с помощью определения

Думановская Мадина Равилевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: dumanovskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7286-6047

Магнаева Алина Станиславовна – мл. науч. сотр. 1-го патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: alinamagnaeva03@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5223-9767

Сметник Антонина Александровна – канд. мед. наук, зав. отд-нием гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_smetnik@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0627-3902

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Madina R. Dumanovskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dumanovskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7286-6047

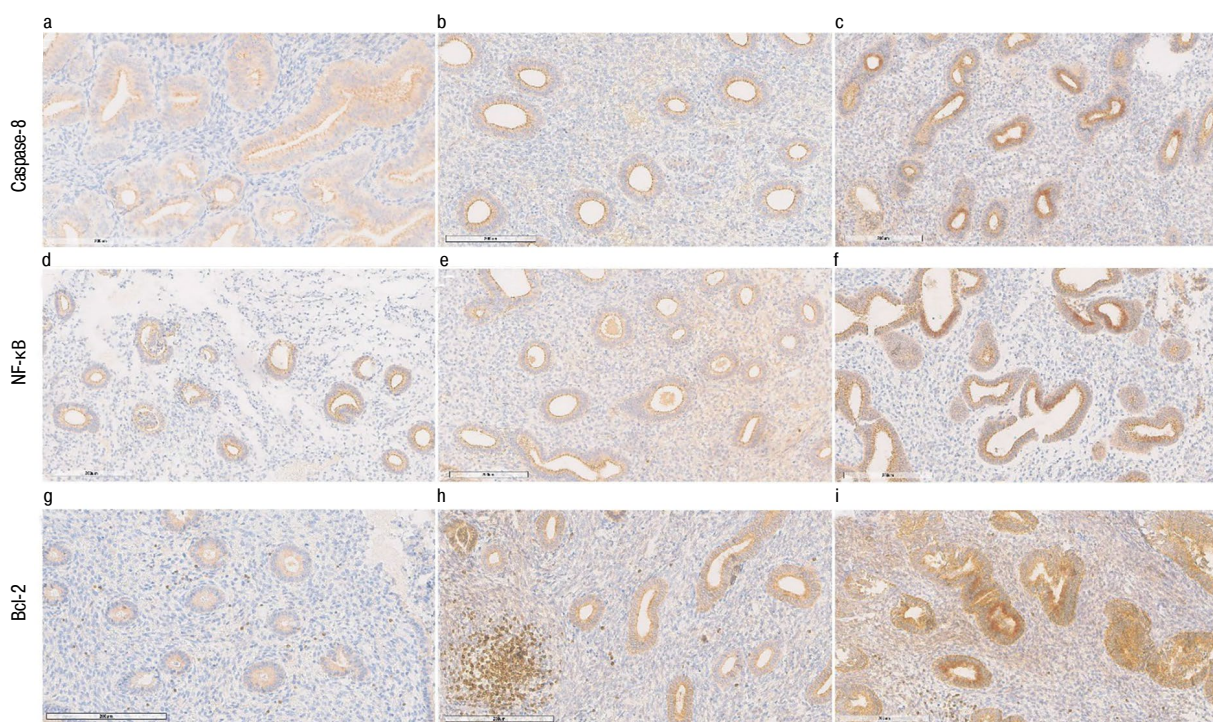
Alina S. Magnaeva – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: alinamagnaeva03@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5223-9767

Antonina A. Smetnik – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_smetnik@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0627-3902

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Таблица 1. Экспрессия NF-κB, Bcl-2, Caspase-8 в стромальных клетках и клетках железистого эпителия эндометрия в группе больных ХЭ и НГЭ и контрольной группе**Table 1. Expression of transcription factor (NF-κB), Bcl-2, Caspase-8 in stromal cells and cells of the glandular epithelium of the endometrium in patients with chronic endometritis, external genital endometriosis, and control group**

Маркеры	Эндометрий, группа контроля		ХЭ		НГЭ		p-value
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
Caspase-8, железы	0,113	0,0935–0,169	0,326	0,113–0,445	0,101	0,091–0,142	0,023
Caspase-8, строма	0,060	0,0435–0,069	0,133	0,066–0,218	0,056	0,050–0,065	0,009
NF-κB, железы	0,384	0,374–0,411	0,442	0,405–0,524	0,472	0,422–0,494	0,043
NF-κB, строма	0,248	0,184–0,263	0,311	0,272–0,348	0,307	0,250–0,362	0,022
Bcl-2, железы	0,098	0,089–0,153	0,142	0,123–0,186	0,104	0,091–0,114	<0,001
Bcl-2, строма	0,052	0,047–0,065	0,061	0,056–0,077	0,053	0,043–0,065	0,02

Рис. 1. Иммунофенотипическая картина эндометрия у пациенток, включенных в исследование: a, d, g – группа контроля; b, e, h – ХЭ; c, f, i – НГЭ, ×100.**Fig. 1. Immunophenotypic pattern of the endometrium in study patients: a, d, g – control group; b, e, h – chronic endometritis; c, f, i – external genital endometriosis, ×100.**

оптической плотности и измерялось в условных единицах от 0 до 255 (рис. 1).

Статистический анализ

Для статистического анализа мы использовали медиану (Me), квантили (Q1–Q3) и критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони. С помощью критерия Шапиро–Уилка установлено, что различия распределения изучаемых выборок и нормального распределения статистически значимы ($p < 0,05$), следовательно, признается ненормальное распределение данных.

Результаты

Результаты исследования продемонстрировали экспрессию исследуемых факторов апоптоза (NF-κB, Bcl-2, Caspase-8) в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия.

Экспрессия Caspase-8

При сравнении уровня экспрессии Caspase-8 в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия пациенток

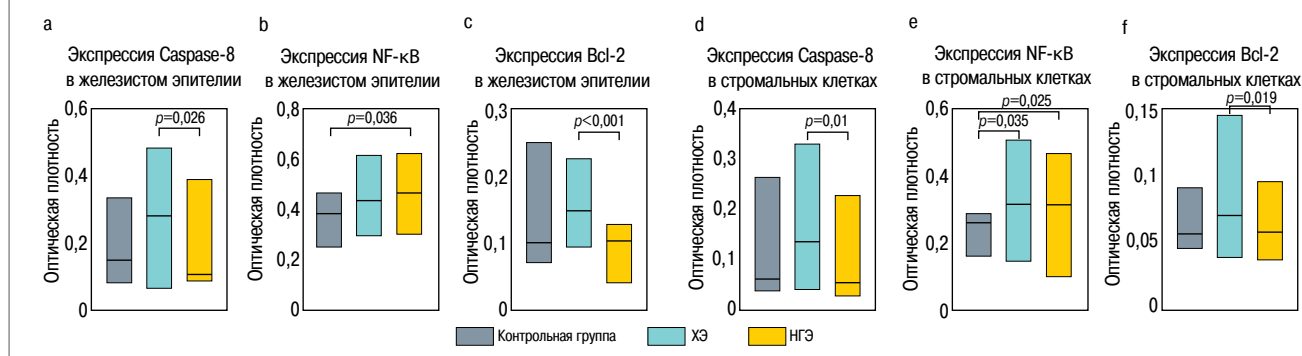
исследуемых групп установлены статистически значимые различия ($p = 0,023$ и $p = 0,009$ соответственно); см. рис. 1, a–c, табл. 1. При попарном сравнении групп установлено, что экспрессия в железистом эпителии и стромальных клетках в группе ХЭ оказалась значимо выше по сравнению с группой НГЭ ($p = 0,026$ и $p = 0,01$ соответственно); рис. 2, a, d.

Экспрессия NF-κB

При сравнении уровня экспрессии NF-κB в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия пациенток исследуемых групп установлены статистически значимые различия ($p = 0,043$ и $p = 0,022$ соответственно); см. рис. 1, d–f, табл. 1. При попарном сравнении групп установлено, что экспрессия в железистом эпителии эндометрия пациенток с НГЭ оказалась значимо выше по сравнению с нормальным эндометрием группы контроля ($p = 0,036$). Также отмечалась повышенная экспрессия в стромальных клетках эндометрия пациенток с ХЭ и НГЭ по сравнению с нормальным эндометрием группы контроля ($p = 0,035$ и $p = 0,025$ соответственно); рис. 2, b, e.

Рис. 2. «Плавающие» гистограммы демонстрируют диапазон экспрессии Caspase-8, NF-κB и Bcl-2 в стромальных клетках и клетках железистого эпителия эндометрия пациенток исследуемых групп.

Fig. 2. Floating column charts show the range of Caspase-8, NF-κB and Bcl-2 expression in stromal cells and glandular epithelium of the endometrium of study patients.



Экспрессия Bcl-2

При сравнении уровня экспрессии Bcl-2 в железистом эпителии и стромальных клетках эндометрия пациенток исследуемых групп установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$ и $p = 0,02$ соответственно); см. рис. 1, g–i, табл. 1. При попарном сравнении групп установлено, что экспрессия как в железистом эпителии, так и в стромальных клетках в группе ХЭ оказалась значимо выше по сравнению с группой НГЭ ($p < 0,001$ и $p = 0,019$ соответственно); рис. 2, c, f.

Обсуждение

Согласно данным литературы факторы, регулирующие апоптоз, экспрессируются как в железистых, так и стромальных клетках эндометрия [12]. Результатами настоящего исследования также продемонстрирована экспрессия исследуемых факторов (NF-κB, Bcl-2, Caspase-8) в обоих компартментах эндометрия, статистически более выраженная в железистом эпителии как в группе контроля, так и в группе ХЭ и НГЭ [1, 13].

На транскрипционном уровне на активность про- и антиапоптотических факторов оказывает влияние NF-κB. Повышение экспрессии белков семейства NF-κB в эндометрии отмечено в секреторной фазе и в период имплантации. При снижении уровня прогестерона NF-κB участвует в запуске провоспалительных событий в эндометрии, влияя на активность литических ферментов и продукцию матричных металлопротеиназ, связанных с менструацией [14]. Одним из основных регуляторов клеточной гибели является внутриклеточный белковый фактор Bcl-2. Свое антиапоптотическое действие он реализует путем контроля проницаемости мембраны митохондрий, подавляя anomальное высвобождение кальция из эндоплазматической сети. Ингибируя выброс цитохрома C через мембранные каналы, а также непосредственно связывая его, Bcl-2 предотвращает активацию каспаз (внутренний путь регуляции апоптоза) [15, 16]. Экспрессия Bcl-2 изменяется в клетках эндометрия под действием как NF-κB, так и других факторов транскрипции (P-53, RB-1, APC и др.), половых стероидов, претерпевая циклические изменения. При этом максимальных значений экспрессия Bcl-2 в железистых клетках эндометрия достигает к концу пролиферативной фазы, снижаясь до минимальных к концу секреторной фазы и в период менструации [1, 17, 18]. Так, одна из функций Bcl-2 в эндометрии заключается в ингибировании апоптоза во время фазы пролиферации [19].

Каспазы являются ключевыми медиаторами запрограммированной гибели клеток. Процесс активации ферментов

начинается с включения каспаз-индукторов апоптоза. Среди них Caspase-8, цитозольная протеаза, принимает участие как во внутреннем (митохондриальном), так и во внешнем (мембранном) пути его регуляции [20, 21]. Взаимодействие каспаз и преапоптотических белков семейства Bcl-2 приводит к расщеплению и инактивации клеточных белковых структур, что влечет за собой гибель клетки.

В литературе много исследований, направленных на изучение особенностей изменения апоптоза при различных патологиях, ассоциированных с пролиферативными, аутоиммунными и воспалительными процессами. Наиболее распространенными в гинекологии заболеваниями, в основе которых лежит хроническое воспаление, и часто взаимосвязанными друг с другом являются эндометриоз и ХЭ. В ранее проведенных работах у больных НГЭ верификация ХЭ по результатам гистологического исследования наблюдалась в 24,4–38,5% случаев [2, 22]. В ходе выполнения настоящего исследования данный показатель составил 17,4%.

Результаты сравнительного анализа представленной работы свидетельствуют об aberrантной экспрессии всех исследованных факторов в эндометрии группы женщин с ХЭ и NF-κB – в группе с НГЭ. Иммуногистохимический анализ продемонстрировал идентичное повышение экспрессии NF-κB в стромальных клетках в пролиферативной фазе менструального цикла изучаемых групп по сравнению с группой контроля. В то же время при НГЭ в железистых клетках эндометрия экспрессия NF-κB достоверно более выражена, чем в группах ХЭ и контроля. Являясь центральным звеном в патогенезе хронических воспалительных и аутоиммунных процессов, NF-κB способен активироваться как через фосфорилирование своей субъединицы – p65 (MAPK путь), так и под воздействием внутри- и внеклеточных факторов экзогенного и эндогенного происхождения (цитокинов, факторов роста, вирусов, липополисахаридов бактерий). При выходе из цитоплазмы в ядро клетки он связывается с промоторами генов воспаления (COX-2, iNOS, фактор некроза опухоли α, интерлейкин – ИЛ-1, ИЛ-6 и т.д.), апоптоза, способствуя их активации [23].

Согласно данным литературы при НГЭ и ХЭ повышение транскрипции NF-κB, изменение экспрессии матричных металлопротеиназ происходят посредством взаимодействия эндогенных лигандов с Toll-подобными рецепторами (TLR), что приводит к активации иммунной системы [22, 24]. Совпадая с полученными нами данными, в исследовании F. Wang и соавт. иммуногистохимическая оценка экспрессии NF-κB при НГЭ показала высокие значения в

железистых клетках эктопического и эутопического эндометрия по сравнению с нормальным эндометрием группы контроля (пролиферативная фаза). При этом максимальные показатели характерны для эндометриозных гетеротопий [25]. В исследовании отечественных авторов также показано повышение экспрессии белка p65, NF-κB и фактора некроза опухоли α в эндометрии пролиферативной фазы менструального цикла больных аденомиозом по сравнению с группой контроля [26]. Л.Ф. Зайнетдиновой и соавт. выявлено, что у больных ХЭ и НГЭ I–II стадии распространения NF-κB более значительно повышен при наличии генитальной инфекции и уреаплазмы. Предполагается, что инфекционные агенты активируют экспрессию генов иммунного ответа, направленного на элиминацию возбудителей [27].

Следует отметить, что в литературе обсуждаются механизмы влияния как существующих (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона), так и новых экспериментальных терапевтических стратегий лечения эндометриоза, которые во многом реализуют свой потенциал через ингибирование NF-κB [28]. Существуют также данные, демонстрирующие снижение экспрессии мРНК NF-κB в поздней секреторной фазе у больных НГЭ по сравнению с контролем при отсутствии значительных циклических изменений в остальные фазы менструального цикла [29]. Несмотря на повышенную активность основного транскрипционного фактора апоптоза, активность Bcl-2 и Caspase-8 при НГЭ достоверно не отличалась от группы контроля.

В то же время в эндометрии больных ХЭ наблюдалась функциональная разнонаправленная активность факторов Bcl-2 и Caspase-8. Несмотря на повышение экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2, показатель экспрессии Caspase-8 также оказался высоким по сравнению с группой НГЭ и контроля. Данные литературы подтверждают сверхэкспрессию как гена Bcl-2, так и самого фактора в эндометрии при ХЭ [30, 31]. Такими изменениями авторы объясняют высокую выживаемость и устойчивость клеток эндометрия к апоптозу при ХЭ и рассматривают их в качестве возможного механизма аномальной пролиферации с формированием микрополипов (менее 1 мм), часто характерных для этой патологии [5, 32, 33].

Несмотря на традиционно закономерное для апоптоза снижение активности Caspase-8, что выявлено в эндометрии больных ХЭ в работе С. Di Pietro и соавт. [7], в настоящем исследовании определены противоположные изменения экспрессии данного фермента.

Серией недавних исследований доказаны противоречивые эффекты Caspase-8 в патогенезе воспалительных заболеваний, что, вероятно, зависит как от регулирующих ее стимулов, так и видов клеток организма [34–36].

Наряду с более изученными противовоспалительными эффектами, направленными на активацию апоптоза, подавление некроптоза (программируемая некротическая гибель клетки) и сборки инфламасомного комплекса NLRP3, ингибирование гена RIG-I (ген I, индуцируемый ретиноевой кислотой) путем расщепления фермента RIPK1 (рецептор-взаимодействующая протеинкиназа 1) и подавления NF-κB, изучено противоположное действие Caspase-8. В условиях клеточного стресса, дисфункции эндоплазматической сети, определенного типа возбудителя Caspase-8 может напрямую стимулировать активацию ИЛ-1β, гасдермина D, способствуя пироптозу, также и через активацию TLR-стимулированной экспрессии NF-κB [8].

Оценка экспрессии факторов апоптоза, вероятно, демонстрирует высокую провоспалительную активность эндометрия как при ХЭ, так и при НГЭ. В случае НГЭ данный

эффект более выражен на транскрипционном уровне в виде повышения экспрессии NF-κB как в железистых, так и в стромальных клетках эндометрия. Вероятно, это обусловлено системным характером хронического воспалительного процесса. Для ХЭ, несмотря на антиапоптотическую активность Bcl-2, повышение экспрессии Caspase-8 в эндометрии, возможно, также указывает именно на преобладание активации врожденного иммунитета. Таким образом, дисбаланс про- и антиапоптотических факторов может являться одновременно индуктором цитотоксических и цитопротективных звеньев в генезе таких заболеваний женской репродуктивной системы, как эндометриоз и ХЭ, но требует дальнейшего изучения.

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 в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (№122020900125-8).

Funding source. The work was performed within the framework of the state task of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (№122020900125-8).

Литература/References

1. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Karhumaa P, et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;165(1-2):75-83. DOI:10.1016/S0303-7207(00)00261-6
2. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril.* 2017;108(2):289-95.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.05
3. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;74(4):760-6. DOI:10.1016/S0015-0282(00)01522-3
4. Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(2):360-8. DOI:10.1016/S0002-9378(97)70499-x
5. Кондратьева П.Г., Соколов Д.И., Ярмолинская М.И., и др. Апоптоз при наружном генитальном эндометриозе (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2009;11(4):213-21 [Kondrat'eva PG, Sokolov DI, Iarmolinskaja MI, et al. Apoptoz pri naruzhnom genital'nom endometrioze (obzor literatury). *Vestnik Sankt-peterburgskogo universiteta.* 2009;11(4):213-21 (in Russian)].
6. Гришкина А.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., и др. Морфологические изменения и особенности экспрессии факторов апоптоза в эндометрии женщин с бесплодием, обусловленным эндометриозом. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;5 [Grishkina AA,

- Chistyakova GN, Remizova IL, et al. Morphological changes and features of the expression of the apoptosis factors in endometrium from women with endometriosis-associated infertility. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia*. 2019;5 (in Russian)].
7. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(5):509-17. DOI:10.1111/aji.12076
 8. Han JH, Park J, Kang TB, Lee KH. Regulation of Caspase-8 Activity at the Crossroads of Pro-Inflammation and Anti-Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3318. DOI:10.3390/ijms22073318
 9. Wan FC, Zhang C, Jin Q, et al. Protective effects of astaxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in bovine endometrial epithelial cells. *Biol Reprod*. 2020;102(2):339-47. DOI:10.1093/biolre/ioz187
 10. Kelly P, Meade KG, O'Farrelly C. Non-canonical Inflammasome-Mediated IL-1 β Production by Primary Endometrial Epithelial and Stromal Fibroblast Cells Is NLRP3 and Caspase-4 Dependent. *Front Immunol*. 2019;10:102. DOI:10.3389/fimmu.2019.00102
 11. Margulies SL, Dhingra I, Flores V, et al. The Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Survey of Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(6):556-62. DOI:10.1097/PGP.0000000000000737
 12. Rotello RJ, Lieberman RC, Lepoff RB, Gerschenson LE. Characterization of uterine epithelium apoptotic cell death kinetics and regulation by progesterone and RU 486. *Am J Pathol*. 1992;140(2):449-56.
 13. Ponce C, Torres M, Galleguillos C, et al. Nuclear factor kappa-B pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproduction*. 2009;137(4):727-37. DOI:10.1530/REP-08-0407
 14. King AE, Critchley HO, Kelly RW. The NF-kappaB pathway in human endometrium and first trimester decidua. *Mol Hum Reprod*. 2001;7(2):175-83. DOI:10.1093/molehr/7.2.175
 15. Lam M, Dubyak G, Chen L, et al. Evidence that BCL-2 represses apoptosis by regulating endoplasmic reticulum-associated Ca²⁺ fluxes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(14):6569-73. DOI:10.1073/pnas.91.14.6569
 16. Kang Q, Zou H, Yang X, et al. Characterization and prognostic significance of mortalin, Bcl-2 and Bax in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Oncol Lett*. 2018;15(2):2161-8. DOI:10.3892/ol.2017.7570
 17. Henriques S, Silva E, Cruz S, et al. Oestrous cycle-dependent expression of Fas and Bcl2 family gene products in normal canine endometrium. *Reprod Fertil. Dev*. 2015;28(9):1307-17. DOI:10.1071/RD14245
 18. Otsuki Y. Apoptosis in human endometrium: apoptotic detection methods and signaling. *Med Electron Microsc*. 2001;34(3):166-73. DOI:10.1007/s007950100011
 19. Otsuki Y, Misaki O, Sugimoto O, et al. Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle. *Lancet*. 1994;344(8914):28-9. DOI:10.1016/s0140-6736(94)91051-0
 20. Wang S, El-Deiry WS. TRAIL and apoptosis induction by TNF-family death receptors. *Oncogene*. 2003;22(53):8628-33. DOI:10.1038/sj.onc.1207232
 21. Atasoy P, Bozdoğan O, Erekel S, et al. Fas-mediated pathway and apoptosis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Gynecol. Oncol*. 2003;91(2):309-17. DOI:10.1016/s0090-8258(03)00411-6
 22. Qiao X, Wu L, Liu D, et al. Existence of chronic endometritis and its influence on pregnancy outcomes in infertile women with minimal/mild endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;160(2):628-34. DOI:10.1002/ijgo.14326
 23. González-Ramos R, Defrère S, Devoto L. Nuclear factor-kappaB: a main regulator of inflammation and cell survival in endometriosis pathophysiology. *Fertil Steril*. 2012;98(3):520-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.06.021
 24. Turner ML, Cronin JG, Healey GD, Sheldon IM. Epithelial and stromal cells of bovine endometrium have roles in innate immunity and initiate inflammatory responses to bacterial lipopeptides in vitro via Toll-like receptors TLR2, TLR1, and TLR6. *Endocrinology*. 2014;155(4):1453-65. DOI:10.1210/en.2013-1822
 25. Wang F, He YL, Peng DX, Liu MB. Expressions of nuclear factor-kappaB and intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005;25(6):703-5.
 26. Косарева П.В., Трясина Е.Н., Самоделкин Е.И. Изучение иммуногистохимической экспрессии отдельных про- и антиапоптотических факторов в эндометрии пациенток с аденомиозом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2018;10(3):56-63 [Kosareva PV, Tryastina EN, Samodelkin EI. The study of immunohistochemical expression of certain pro- and antiapoptotic factors in endometrium of patients with adenomiosis. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2018;10(3):56-63 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2018-10-3-56-63
 27. Зайнетдинова Л.Ф., Коряшук А.В., Телешева Л.Ф., Сычугов Г.В. Особенности процессов клеточного обновления в эутопическом эндометрии у женщин с наружным генитальным эндометриозом и хроническим эндометритом. *Уральский медицинский журнал*. 2020;3(186):71-7 [Zaynetdinova LF, Koryaushkina AV, Telesheva LF, Sychugov GV. Peculiarities of cellular update processes in eutopic endometrium in women with external genital endometriosis and chronic endometritis. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2020;3(186):71-7 (in Russian)].
 28. Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, et al. The role of NF-kappaB in endometriosis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4(4):1213-34. DOI:10.2741/s327
 29. Ponce C, Torres M, Galleguillos C, et al. Nuclear factor kappaB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reproduction*. 2009;137(4):727-37. DOI:10.1530/REP-08-0407
 30. Mohamed AAA, Yang D, Liu S, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in lipopolysaccharide-induced inflammatory response and apoptosis in goat endometrial stromal cells. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(7):908-21. DOI:10.1002/mrd.23152
 31. Vatansever HS, Lacin S, Ozbilgin MK. Changed Bcl:Bax ratio in endometrium of patients with unexplained infertility. *Acta Histochem*. 2005;107(5):345-55. DOI:10.1016/j.acthis.2005.06.012
 32. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):514-8. DOI:10.1016/j.jmig.2005.07.394
 33. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008;89(3):677-84. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
 34. Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during Yersinia infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(46):E10888-97. DOI:10.1073/pnas.1809548115
 35. Schwarzer R, Jiao H, Wachsmuth L, et al. FADD and Caspase-8 Regulate Gut Homeostasis and Inflammation by Controlling MLKL- and GSDMD-Mediated Death of Intestinal Epithelial Cells. *Immunity*. 2020;52(6):978-93.e6. DOI:10.1016/j.immuni.2020.04.002
 36. Tummers B, Mari L, Guy CS, et al. Caspase-8-Dependent Inflammatory Responses Are Controlled by Its Adaptor, FADD, and Necroptosis. *Immunity*. 2020;52(6):994-1006.e8. DOI:10.1016/j.immuni.2020.04.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023

Влияние активированной глицирризиновой кислоты на липидом клеток эпителия при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки

А.О. Токарева^{✉1}, Л.К. Рамазанова¹, Э.Р. Довлетханова¹, Л.Э. Алиева², П.Л. Шешко¹, Е.Н. Кукаев^{1,3}, Н.М. Назарова¹, Н.Л. Стародубцева¹, В.В. Чаговец¹, В.Е. Франкевич¹, В.Н. Прилепская¹

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

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

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Определить динамику уровней липидов в клетках эпителия шейки матки при лечении 0,1% активированной глицирризиновой кислотой хронического цервицита и внутриэпителиальных поражений низкой степени (LSIL).

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование включили 40 пациенток с хроническим цервицитом и 40 пациенток с LSIL. Цитологическую оценку мазков с шейки матки осуществляли по системе Bethesda (2014 г.). Все пациентки получали Эпиген Интим спрей в течение 18 мес. Амплификацию типоспецифических фрагментов ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) и человеческой ДНК (контроль взятия материала – КВМ) проводили с помощью комплекта реагентов для выявления, типирования и количественного определения 21 типа ВПЧ методом ПЦР ВПЧ «Квант-21». Липидный экстракт соскоба эпителия шейки матки, взятого до начала терапии и после, анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Липиды идентифицировали с помощью R-скрипта Lipid Match и по характерным МС/МС. Корреляционный анализ липидома соскоба и КВМ проводили с использованием теста Спирмена, сравнение уровней липидов в двух временных точках – с помощью теста Манна-Уитни.

Результаты. При лечении хронического цервицита снижались уровни липидов CL 16:0_16:1_18:1_18:1, HexCer-NDS d20:0/26:0, PC 16:0_18:1 и 16:0_20:4; при лечении LSIL – уровни церамидов и глюкозилцерамидов. Для хронического цервицита характерна положительная корреляция КВМ мазка с кардиолипинами, глюкозилцерамидами и липидами с простой эфирной связью эпителия, для LSIL – отрицательная корреляция с фосфатидилхолинами и фосфатидилэтаноламины с простой эфирной связью.

Заключение. В результате лечения активированной глицирризиновой кислотой статистически значимо изменялся липидный спектр клеток эпителия, причем характер изменений зависел от типа поражения. Необходимо также учитывать КВМ соскобов при дальнейших исследованиях липидома эпителиальных клеток, причем на поправку влияет тип ВПЧ-ассоциированных поражений.

Ключевые слова: неопластические поражения, липидом, активированная глицирризиновая кислота, хронический цервицит, LSIL, вирус папилломы человека, эпителий шейки матки

Для цитирования: Токарева А.О., Рамазанова Л.К., Токарева А.О., Довлетханова Э.Р., Алиева Л.Э., Шешко П.Л., Кукаев Е.Н., Назарова Н.М., Стародубцева Н.Л., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Прилепская В.Н. Влияние активированной глицирризиновой кислоты на липидом клеток эпителия при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки. Гинекология. 2023;25(2):164–169. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202252

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Токарева Алиса Олеговна** – канд. физ.-мат. наук, специалист лаб. клин. протеомики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: alisa.tokareva@phystech.edu; ORCID: 0000-0001-5918-9045

Рамазанова Лейла Камиловна – аспирантка ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ileyla0201@gmail.com

Довлетханова Эльмира Робертовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e_dovletkhanova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-2835-6685

Алиева Лейла Эльдаровна – студентка 6 курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: leylaalieva@mail.ru

Шешко Полина Леонидовна – зав. по клинической работе отд-ния инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: Dr.sheshko@gmail.com

Кукаев Евгений Николаевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. клин. протеомики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», науч. сотр. Института энергетических проблем химической физики им. В.Л. Тальрозе ФГБУН «ФИЦ ХФ им. Н.Н. Семенова». E-mail: e_kukaev@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8397-3574

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_nazarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-9499-7654

[✉]**Alisa O. Tokareva** – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: alisa.tokareva@phystech.edu; ORCID: 0000-0001-5918-9045

Leyla K. Ramazanova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ileyla0201@gmail.com

Elmira R. Dovletkhanova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e_dovletkhanova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-2835-6685

Leyla E. Alieva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: leylaalieva@mail.ru

Polina L. Sheshko – Department Head, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: Dr.sheshko@gmail.com

Evgenii N. Kukaev – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Semenov Research Center of Chemical Physics. E-mail: e_kukaev@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8397-3574

Niso M. Nazarova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_nazarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-9499-7654

Effect of activated glycyrrhizic acid on epithelial cell lipidome in HPV-associated cervical lesions: A prospective cohort study

Alisa O. Tokareva^{✉1}, Leyla K. Ramazanova¹, Elmira R. Dovletkhanova¹, Leyla E. Alieva², Polina L. Sheshko¹, Evgenii N. Kukaev^{1,3}, Niso M. Nazarova¹, Natalia L. Starodubtseva¹, Vitaly V. Chagovets¹, Vladimir E. Frankevich¹, Vera N. Prilepskaya¹

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

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

³Semenov Research Center of Chemical Physics, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To determine the change of lipid levels in the cervical epithelial cells during the treatment of chronic cervicitis and low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) with 0.1% activated glycyrrhizic acid.

Materials and methods. The prospective cohort study included 40 patients with chronic cervicitis and 40 patients with LSIL. Cytological evaluation of cervical smears was performed according to the Bethesda system (2014). All patients received Epigen Intim Spray for 18 months. Amplification of type-specific DNA fragments of human papillomavirus (HPV) and human DNA (sampling control – SC) was done using a kit of reagents to detect, type, and quantitatively determine 21 HPV types by Quantum-21 HPV PCR. Lipid extract of a cervical epithelial scraping taken before and after therapy was analyzed by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Lipids were identified using the Lipid Match R-script and by characteristic MS/MS. Correlation analysis of the lipidome of cervicovaginal fluid and SC was performed using the Spearman test, and the Mann-Whitney test was used to compare lipid levels at the two time points.

Results. During the treatment of chronic cervicitis, the levels of CL lipids 16:0_16:1_18:1_18:1, HexCer-NDS d20:0/26:0, PC 16:0_18:1 and 16:0_20:4 were decreasing; during the treatment of LSIL, the levels of ceramides and glucosylceramides were decreasing. Chronic cervicitis is characterized by a positive correlation of SC smear with cardiolipins, glucosylceramides, and epithelial lipids with an ether bond; LSIL showed a negative correlation with phosphatidylcholines and phosphatidylethanolamines with an ether bond.

Conclusion. As a result of treatment with activated glycyrrhizic acid, the lipid spectrum of epithelial cells significantly changed, depending on the type of lesion. It is also necessary to consider SC scrapings in further studies of epithelial cell lipidome and the type of HPV-associated lesions that affects the adjustments.

Keywords: neoplastic lesions, lipidome, activated glycyrrhizic acid, chronic cervicitis, LSIL, human papilloma virus, cervical epithelium

For citation: Tokareva AO, Ramazanova LK, Dovletkhanova ER, Alieva LE, Sheshko PL, Kukaev EN, Nazarova NM, Starodubtseva NL, Chagovets VV, Frankevich VE, Prilepskaya VN. Effect of activated glycyrrhizic acid on epithelial cell lipidome in HPV-associated cervical lesions: A prospective cohort study. *Gynecology*. 2023;25(2):164–169. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202252

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее широко распространенной инфекцией, передающейся половым путем, и играет ключевую роль в развитии рака шейки матки, которое происходит через стадии прогрессирования воспаления, предраковые поражения, инициированные ВПЧ [1]. Активированная глицирризиновая кислота (АГК) является биологически активным веществом, проявляющим антиоксидантные, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства [2–4]. А. Fagoogui и соавт. установили, что воздействие АГК на линию раковых клеток шейки матки HeLa значительно снижало их жизнеспособность [5]. Установлена также эффективность АГК при терапии плоскоклеточных внутриэпителиальных поражений низкой степени (low-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL) [6].

Соскоб эпителия шейки матки представляет собой малоинвазивный способ забора материала для определения типа ВПЧ и вирусологической нагрузки, уровня экспрессии генов человека, для цитологического исследования. Липиды относятся к молекулам малой массы (до 2000 Да), участвующим во многих метаболических процессах, являющимся основными компонентами клеточных мембран [7, 8]. Липиды эпители-

альных клеток шейки матки являются маркерами ее поражений, вызванных ВПЧ-инфекцией [9, 10]. Анализ влияния на липидный состав эпителиальных клеток 0,1% АГК может быть информативен в отношении метаболических процессов, затрагиваемых при лечении ВПЧ-ассоциированных неопластических поражений.

Цель исследования – определение динамики уровней липидов в клетках эпителия шейки матки при лечении 0,1% АГК хронического цервицита и LSIL.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование включили 80 пациенток от 18 до 49 лет (средний возраст – 30±6 лет), обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова».

Критерии включения: возраст от 18 до 49 лет, ВПЧ высокого риска; интраэпителиальные поражения низкой степени тяжести (ВПЧ-ассоциированный хронический цервицит и LSIL), половая жизнь с презервативом в течение всего периода исследования, регулярный менструальный цикл, способность выполнять требования протокола, предостав-

Стародубцева Наталия Леонидовна – канд. биол. наук, доц., зав. лаб. клин. протеомики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-6650-5915

Чаговец Виталий Викторович – канд. физ.-мат. наук, зав. лаб. метаболизма и биоинформатики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_chagovets@oparina4.ru

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

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. поликлиническим отд.-нием ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

Natalia L. Starodubtseva – Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru; ORCID: 0000-0001-6650-5915

Vitaly V. Chagovets – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_chagovets@oparina4.ru

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

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

ление подписанного письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: беременность, период лактации, прием гормональной терапии, острые воспалительные заболевания, нарушение функции почек, печени, легких в стадии декомпенсации, психоневрологические заболевания.

Участниц разделили на 2 группы в зависимости от цитологического заключения: 1-я группа (n=40) – хронический цервицит, ассоциированный с персистенцией ВПЧ; 2-я группа (n=40) – LSIL и положительный тест на ВПЧ. Все пациентки применяли спрей 0,1% АГК интравагинально 3 раза в день 14 дней ежемесячно на протяжении 3 мес, затем делали перерыв 3 мес, затем повторяли 0,1% АГК по той же схеме. Контрольные временные точки – до начала терапии и через 12 мес. Комплексное обследование женщин включало сбор клинико-анамнестических данных, определение гинекологического статуса, цитологическое исследование, ВПЧ-типирование, липидомный анализ соскобов эпителия шейки матки. Цитологическую оценку мазков с шейки матки осуществляли по системе Bethesda (2014 г.).

Взятие биологического материала (соскоб эпителиальных клеток из зоны трансформации шейки матки и эпителия анальной области) для ВПЧ-типирования осуществляли в пробирке с физиологическим раствором. При выделении ДНК вируса использовали наборы «Проба ГС» (ДНК-Технология, Россия). Метод основан на использовании для лизиса клеток сильного хаотропного агента, с последующей сорбцией нуклеиновых кислот на твердом носителе, последующими отмывками сорбента и элюции ДНК с сорбента. Объем образцов после выделения составил 100 мкл. Амплификацию типоспецифических фрагментов ДНК ВПЧ и человеческой ДНК (контроль взятия материала – КВМ) проводили с помощью комплекта реагентов для выявления, типирования и количественного определения 21 типа ВПЧ методом ПЦР ВПЧ «Квант-21» (ДНК-Технология, Россия). Амплификацию осуществляли в режиме «реального времени» на приборе «ДТ-964» (ДНК-Технология, Россия). Уровень флуоресценции измеряли на каждом цикле амплификации по каналам FAM, HEX, ROX и Cy5. Результаты обрабатывались автоматически посредством программного обеспечения.

Липиды экстрагировали модифицированным методом Фолча. Липидные экстракты анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandem-масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором MaXis Impact QTOF с электрораспылительным источником ионов (Bruker Daltonics, Германия). Образцы разделяли методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке Zorbax C18 (150×2,1 мм, 5 мкм, Agilent, США) с линейным градиентом от 30 до 90% элюента В (раствор ацетонитрил/изопропанол/вода, 90/8/2, о/о/о, с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония) за 20 мин. В качестве элюента А использовали раствор ацетонитрил/вода (60/40, о/о) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония.

Скорость потока элюирования была 40 мкл/мин, объем инжектируемого образца – 3 мкл. МС получали в режиме положительных и отрицательных ионов в диапазоне m/z 100–1700, со следующими установками: напряжение на капилляре – 4,1 кВ для режима положительных ионов и 3,5 кВ для отрицательных, давление распыляющего газа – 0,7 бар, скорость потока осушающего газа – 6 л/мин, температура осушающего газа – 200°C.

Таблица 1. Клинические параметры в случае хронического цервицита и LSIL для 1 и 2-й точек

Table 1. Clinical parameters in chronic cervicitis and low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) for time points 1 and 2

Параметры	Точка 1	Точка 2	p
Хронический цервицит, КВМ	5,30 (5,10; 5,60)	5,10 (4,90; 5,30)	0,12
LSIL, КВМ	4,95 (4,18; 5,85)	4,95 (4,65; 5,28)	0,82
Хронический цервицит, количество типов ВПЧ	1 (1; 2)	0 (0; 1)	0,02
LSIL, количество типов ВПЧ	2 (1; 2)	0 (0; 0)	0,007

Примечание. p – вероятность совпадения выборок.

Липиды идентифицировали с помощью R-скрипта Lipid Match [11] и по характерным МС/МС. Для статистической обработки результатов использовали скрипты, написанные на языке R. Уровень КВМ в формате «медиана» («1-й квартиль»; «3-й квартиль») в каждой из 4 групп: пациенты с цитологическим диагнозом цервицита, 1-я точка; пациенты с цитологическим диагнозом LSIL, 1-я точка; пациенты с цитологическим диагнозом цервицита, 2-я точка; пациенты с цитологическим диагнозом LSIL, 2-я точка. Посредством теста Манна–Уитни оценивали разницу уровней липидов, КВМ и количества типов вируса ВПЧ между 1 и 2-й точками каждой цитологической группы. С помощью теста Спирмена производили корреляционный анализ липидов и КВМ в объединенном пуле образцов и в каждой цитологической группе отдельно. Пороговым критерием значимости принималось 0,05. Для статистического анализа использовали скрипты на языке R 4.2.1 в среде RStudio.

Результаты

В режиме положительных ионов зарегистрировано 58 липидов, в основном относящихся к фосфатидилхолинам (16 соединений), триглицеридам (16 соединений) и церамидам (14 соединений). В режиме отрицательных ионов зарегистрировано 32 липида, в основном относящихся к фосфатидилхолинам (8), церамидам (11) и фосфатидилэтаноламинам (7).

Количество типов ВПЧ статистически значимо снижалось после лечения 0,1% АГК как в группе с хроническим цервицитом, так и в группе LSIL, причем при оценке встречаемости ВПЧ через 18 мес отмечена его элиминация в 85,7% случаев. Уровни КВМ статистически незначимо падают от точки 1 к точке 2 в случае хронического цервицита и практически совпадают в случае LSIL относительно хронического цервицита (табл. 1).

При корреляционном анализе уровней липидов и КВМ в объединенных данных о липидном профиле пациенток с LSIL и пациенток с хроническим цервицитом статистически значимых корреляционных связей ($p < 0,05$) не выявлено. Во время сравнения липидных профилей эпителия шейки матки при хроническом цервиците до и после лечения обнаружены статистически значимые различия в уровнях четырех липидов (рис. 1).

Обнаружен средний уровень положительной корреляционной связи КВМ для кардиолипинов, глюкозилцерамидов, фосфатидилэтаноламинов с простой эфирной связью и фосфатидилхолина PC 18:1_18:1 при хроническом цервиците (рис. 2). Для уровней большинства указанных соединений характерна статистически значимая корреляция между собой (рис. 2).

Сравнение липидных профилей эпителиальных клеток при LSIL до и после лечения выявило статистически значимые различия в уровнях семи липидов, большая часть

Рис. 1. Диаграмма размаха уровней липидов, статистически значимо изменяющихся при лечении хронического цервицита АГК, и вероятность совпадения значений уровней p .

Fig. 1. Box plot of lipid levels statistically significantly changing during the treatment of chronic cervicitis with activated glycyrrhizic acid, and the probability of p -values' level match.

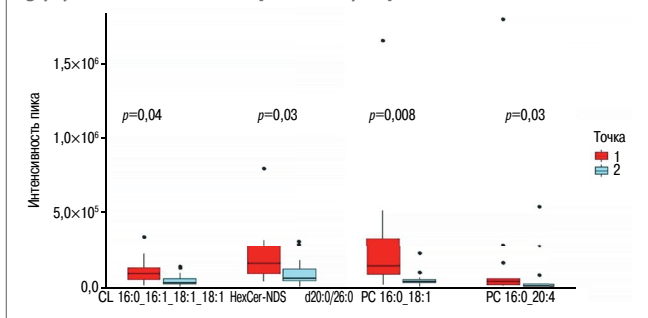
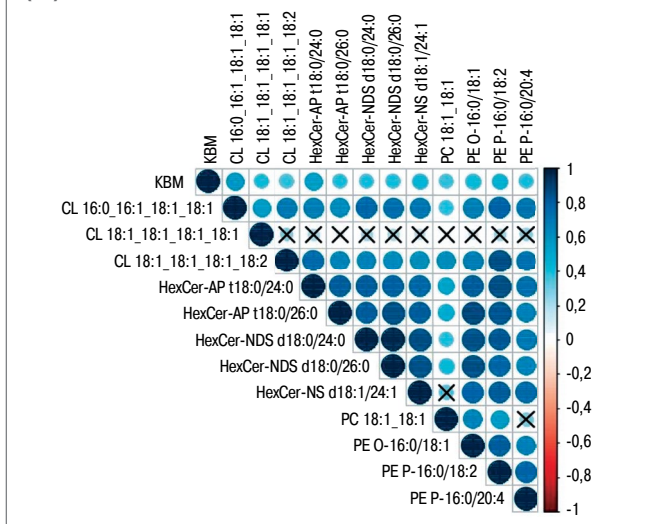


Рис. 2. Диаграмма корреляционных связей уровней липидов с KBM при хроническом цервиците.

Fig. 2. Diagram of correlation of lipid levels with sampling control (SC) in chronic cervicitis.



которых относится к церамидам и глюкозилцерамидам (рис. 3).

Обнаружена средняя отрицательная корреляционная связь с KBM для фосфатидилхолинов, фосфатидилэтаноламинов с простой эфирной связью, Cer-NS d18:1/26:0 и TG 16:0_18:2_18:2 при лечении LSIL (рис. 4). При этом PC 18:1_18:1 ассоциирован с KBM и в случае цервицита, и в случае LSIL, но характер связи противоположен.

Обсуждение

Церамиды являются так называемыми биологически активными липидами, играющими ключевую роль в процессах роста клеток, их дифференциации, цитокин-индуцированном воспалительном ответе, иммунной модуляции и апоптозе [12, 13]. В результате применения АГК при лечении LSIL в данной работе наблюдалось падение уровня церамидов. Аналогично показано, что применение АГК к макрофагам приводило к снижению синтеза церамидов [12]. Кроме того, и при лечении цервицита, и при лечении LSIL наблюдалось падение уровня глюкозилцерамидов, что может быть ассоциировано как с падением уровня церамидов, являющихся прекурсором глюкозил-

Рис. 3. Диаграмма размаха уровней липидов, статистически значимо изменяющихся при лечении LSIL, и вероятность совпадения значений уровней p .

Fig. 3. Box plot of lipid levels statistically significantly changing during the LSIL treatment, and the probability of p -values' level match.

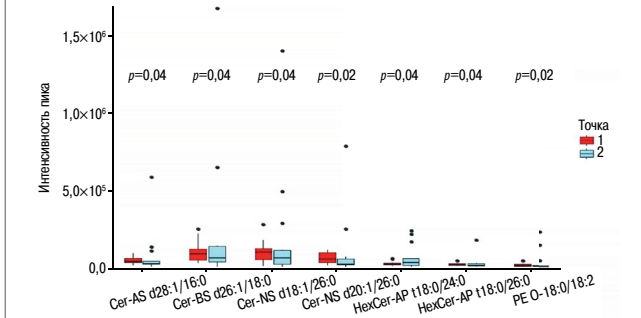
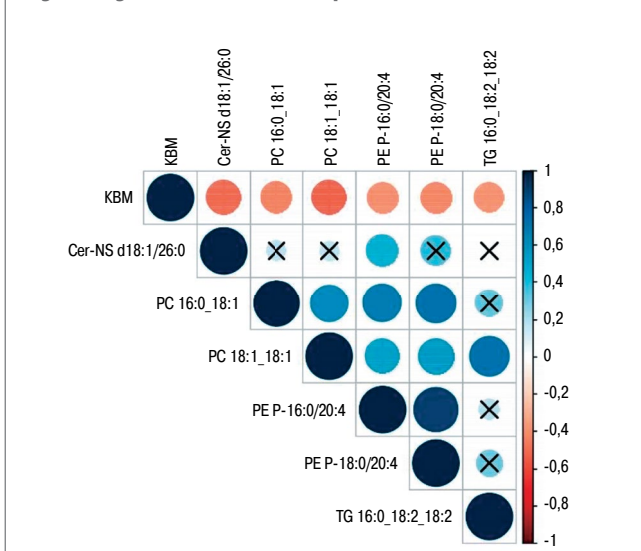


Рис. 4. Диаграмма корреляционных связей уровней липидов с KBM при LSIL.

Fig. 4. Diagram of correlation of lipid levels with SC in LSIL.



церамидов, так и с уменьшением синтеза глюкозилцерамидсинтазы.

S. Reza и соавт. отмечают связь глюкозилцерамидсинтазы с пролиферативными процессами, в то же время упоминая важную роль глюкозилцерамидов в формировании клеточных мембран и эпидермального барьера [14]. При использовании АГК в лечении цервицита наблюдалось падение уровня отдельных липидов, имеющих в своем составе пальмитиновую кислоту (FA 16:0). PC 16:0_20:4 входит в число липидов, для которых B. Peterson и соавт. зафиксировали рост уровня при повреждении клеток [15]. В то же время воздействие воспалительного фактора (кадмия) приводило к падению уровня пальмитиновой и олеиновой кислот и росту уровня арахидиновой кислоты в макрофагах THP-1. Можно предположить, что при лечении цервицита изменение жирнокислотного состава макрофагов сочетается с уменьшением их количества, что объясняет общее падение уровня липидов [16].

KBM рассчитывается как количество копий ДНК человека в соскобе эпителиальных клеток для контроля техники взятия биоматериала. Следует отметить и корреляционную связь с числом копий ДНК человека, которая наблюдалась для небольшой доли соединений липидов (4 и 2 из 58 – для

режима положительных ионов и 8 и 12 из 32 – для режима отрицательных ионов при хроническом цервиците и LSIL соответственно), и противоположный характер зависимости уровня липидов от KBM в случае цервицита и LSIL. PC 18:1_18:1 и PE 16:0/20:4 демонстрируют статистически значимую корреляционную связь и для хронического цервицита, и для LSIL, но при цервиците она положительная, а при LSIL отрицательная.

Для хронического цервицита характерны деструктивные изменения в ядрах, нарушение межклеточных взаимодействий, снижение эффективности барьерной функции эпителия. Это упрощает глубокое проникновение инфекционных агентов в ткани шейки матки, что приводит к активизации регенеративных процессов [17]. Глюкозилцерамиды ассоциированы с активизацией синтеза ДНК и митотическим делением клеток [17, 18], которые связаны с регенеративными процессами. В то же время кардиолипиды задействованы в активации процессов воспаления [19–21].

Можно предположить корреляционную связь между количеством копий ДНК, уровнем кардиолипидов и глюкозилцерамидов и иммунным ответом на инфекцию. После курса лечения АГК наблюдается падение уровня KBM, кардиолипидов 16:0_16:1_18:1_18:1 и глюкозилцерамида d20:0/26:0, что может свидетельствовать о снижении частоты делений клеток. В то же время при лечении LSIL падает уровень церамидов, которые относятся к длинноцепочечным, и уровень глюкозилальфагидроксифитоцерамида t18:0/26:0. Это может быть связано с тем, что длинноцепочечные церамиды повышают устойчивость клеток к апоптозу [22], в то время как лечение приводит к исчезновению участков с неопластическим поражением и, как следствие, устойчивых к апоптозу клеток.

Плазмалогены включены в липидные мембраны макрофагов и влияют на передачу провоспалительных сигналов [23, 24]. Значительная часть жирных кислот плазмалогенов макрофагов представлена арахидоновой кислотой [22]. В то же время плазмалогены, имеющие в своем составе арахидоновую кислоту, при LSIL продемонстрировали отрицательную корреляционную связь с числом копий ДНК (рис. 4). Однако С. Muntinga и соавт. отмечают отсутствие изменений количества макрофагов 1-го типа и рост числа макрофагов 2-го типа в микроокружении участка с LSIL [25].

Для LSIL характерно наличие мультиядерных клеток, при этом нарушается структура хроматина [26], что позволяет предположить, что число копий ДНК растет быстрее числа макрофагов. Фосфатидилхолины являются как маркерами развивающегося неопластического процесса в тканях шейки матки, так и маркерами отличия неопластического поражения от хронического воспаления и хронического воспаления от здоровой ткани [9]. Так, уровень PC 16:0_18:1 повышался при прогрессировании LSIL, а уровень PC 16:0_18:1 в группе контроля был выше, чем при LSIL [9]. Липиды, содержащие в составе пальмитиновую и олеиновую кислоты относятся к наиболее распространенным липидам в клеточных мембранах [27], что позволяет предположить, что скорость синтеза ДНК превышает скорость синтеза фосфатидилхолинов при LSIL.

Заключение

Характер изменения липидного профиля эпителиальных клеток и количество копий ДНК в мазке под действием АГК зависит от характера поражений шейки матки до лечения. При этом в ходе лечения АГК достигается успешная элиминация ВПЧ. Тип поражения шейки матки влияет

на характер корреляционных связей липидного профиля с числом копий ДНК мазка. Результаты данного исследования свидетельствуют о разнонаправленном влиянии длительного местного применения АГК на липидный спектр клеток эпителия шейки матки при «малых» ее поражениях (хронический цервицит и LSIL), в особенности на липиды, связанные с провоспалительными процессами и апоптозом. Показана необходимость учета KBM при построении классифицирующих моделей на основе липидома клеток соскоба.

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. Н.М. Назарова – концепция и дизайн исследования, редактирование, Э.Р. Довлетханова – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; П.Л. Шешко – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование; В.Е. Франкевич – концепция и дизайн исследования, редактирование; В.Н. Прилепская – концепция и дизайн исследования, редактирование; Л.К. Рамазанова – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Л.Э. Алиева – сбор и обработка материала, написание текста; Е.Н. Кукаев – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.О. Токарева – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; В.В. Чаговец – статистическая обработка данных, написание текста; Н.Л. Стародубцева – написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors were equally involved in the preparation of the article: developing the conceptualizing the article, data collection and analysis, writing, editing, reviewing and approving the text of the article. NM Nazarova – study concept and design, editing; ER Dovletkhanova – study concept and design, data collection and processing; PL Sheshko – study concept and design, data collection and processing, editing; VE Frankevich – study concept and design, editing; VN Prilepskaya – study concept and design, editing; LK Ramazanova – data collection and processing, statistical processing, text writing; LE Alieva – data collection and processing, text writing; EN Kukaev – data collection and processing, text writing; AO Tokareva – data collection and processing, statistical processing, text writing; VV Chagovets – data statistical processing, text writing; NL Starodubtseva – text writing.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках экспериментального научного исследования «Разработка и внедрение протоколов с учетом новых технологий в ранней и дифференциальной диагностике, прогнозирования риска развития ВПЧ-ассоциированных предраковых и онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста» 121040600125-0.

Funding source. The study was conducted as part of experimental research 121040600125-0, "Development and implementation of protocols based on new technologies in early and differential diagnosis, prediction of the risk of HPV-associated preneoplastic and neoplastic diseases in women of reproductive age".

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено Комиссией по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №9 от 14.11.2019).

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (protocol №9, 14.11.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациентки 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/Reference

1. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патологии шейки матки: В помощь практикующему врачу. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Rogovskaya SI. Papillomavirusnaya infekciya u zhenshchin i patologiya shejki matki: V pomoshch' praktikuyushchemu vrachu. Izd. 2-e, ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
2. Gong G, Xiang L, Yuan L, et al. Protective effect of glycyrrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on focal cerebral ischemia/reperfusion-induced inflammation, oxidative stress, and apoptosis in rats. *PLoS One*. 2014;9(3):e89450. DOI:10.1371/journal.pone.0089450
3. Gu XJ, Xu J, Ma BY, et al. Effect of glycyrrhizin on traumatic brain injury in rats and its mechanism. *Chinese J Traumatol*. 2014;17(1):1-7.
4. Hou S, Zheng F, Li Y, et al. The protective effect of glycyrrhizic acid on renal tubular epithelial cell injury induced by high glucose. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):15026-43. DOI:10.3390/ijms150915026
5. Farooqui A, Khan F, Khan I, Ansari IA. Glycyrrhizin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis and cell cycle arrest at G0/G1 in HPV18+ human cervical cancer HeLa cell line. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:752-64. DOI:10.1016/j.biopha.2017.10.147
6. Valencia MH, Pacheco AC, Quijano TH, et al. Clinical Response to Glycyrrhizic Acid in Genital Infection Due to Human Papillomavirus and Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Clin Pract*. 2011;1(4):e93. DOI:10.4081/cp.2011.e93
7. Murphy DJ. The biogenesis and functions of lipid bodies in animals, plants and microorganisms. *Prog Lipid Res*. 2001;40(5):325-438. DOI:10.1016/S0163-7827(01)00013-3
8. Shevchenko A, Simons K. Lipidomics: coming to grips with lipid diversity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(8):593-8. DOI:10.1038/nrm2934
9. Tokareva A, Chagovets V, Attoeva D, et al. Non-Invasive Differential Diagnosis of Cervical Neoplastic Lesions by the Lipid Profile Analysis of Cervical Scrapings. *Metabolites*. 2022;12(9):883. DOI:10.3390/metabo12090883
10. Starodubtseva NL, Chagovets VV, Nekrasova ME, et al. Shotgun Lipidomics for Differential Diagnosis of HPV-Associated Cervix Transformation. *Metabolites*. 2022;12(6):503. DOI:10.3390/metabo12060503
11. Koelmel JP, Kroeger NM, Ulmer CZ, et al. LipidMatch: An automated workflow for rule-based lipid identification using untargeted high-resolution tandem mass spectrometry data. *BMC Bioinformatics*. 2017;18(1):331. DOI:10.1186/s12859-017-1744-3
12. Roy N, Ghosh S, Jain SK, et al. Immunomodulator mediated changes in plasma membrane calcium ATPase in controlling visceral leishmaniasis. *Exp Parasitol*. 2020;217:107948. DOI:10.1016/j.exppara.2020.107948
13. Hannun YA, Obeid LM. Principles of bioactive lipid signalling: Lessons from sphingolipids. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(2):139-50. DOI:10.1038/nrm2329
14. Reza S, Ugorski M, Suchański J. Glucosylceramide and galactosylceramide, small glycosphingolipids with significant impact on health and disease. *Glycobiology*. 2021;31(11):1416-34. DOI:10.1093/glycob/cwab046
15. Peterson B, Stovall K, Monian P, et al. Alterations in phospholipid and fatty acid lipid profiles in primary neocortical cells during oxidant-induced cell injury. *Chem Biol Interact*. 2008;174(3):163-76. DOI:10.1016/j.cbi.2008.05.028
16. Olszowski T, Gutowska I, Baranowska-Bosiacka I, et al. Cadmium alters the concentration of fatty acids in THP-1 macrophages. *Biol Trace Elem Res*. 2018;182(1):29-36. DOI:10.1007/s12011-017-1071-6
17. Datta SC, Radin NS. Stimulation of liver growth and DNA synthesis by glucosylceramide. *Lipids*. 1988;23(5):508-10. DOI:10.1007/BF02535529
18. Marchell NL, Uchida Y, Brown BE, et al. Glucosylceramides stimulate mitogenesis in aged murine epidermis. *J Invest Dermatol*. 1998;110(4):383-7. DOI:10.1046/j.1523-1747.1998.00145.x
19. Iyer SS, He Q, Janczy JR, et al. Mitochondrial Cardiolipin Is Required for Nlrp3 Inflammasome Activation. *Immunity*. 2013;39(2):311-23. DOI:10.1016/j.immuni.2013.08.001
20. Elliott EI, Miller AN, Banoth B, et al. Cutting Edge: Mitochondrial assembly of the NLRP3 inflammasome complex is initiated at priming. *J Immunol*. 2018;200(9):3047-52. DOI:10.4049/jimmunol.1701723
21. Konjar Š, Frising UC, Ferreira C, et al. Mitochondria maintain controlled activation state of epithelial-resident T lymphocytes. *Sci Immunol*. 2018;3(24):eaan2543. DOI:10.1126/sciimmunol.aan2543
22. Sassa T, Suto S, Okayasu Y, Kihara A. A shift in sphingolipid composition from C24 to C16 increases susceptibility to apoptosis in HeLa cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(7):1031-7. DOI:10.1016/j.bbalip.2012.04.008
23. Wallner S, Schmitz G. Plasmalogens the neglected regulatory and scavenging lipid species. *Chem Phys Lipids*. 2011;164(6):573-89. DOI:10.1016/j.chemphyslip.2011.06.008
24. Bozelli JC Jr, Azher S, Epand RM. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases. *Front Physiol*. 2021;12:730829. DOI:10.3389/fphys.2021.730829
25. Muntinga CLP, de Vos van Steenwijk PJ, Bekkers RLM, van Esch EMG. Importance of the Immune Microenvironment in the Spontaneous Regression of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions (cSIL) and Implications for Immunotherapy. *J Clin Med*. 2022;11(5):1432. DOI:10.3390/jcm11051432
26. Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, et al. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal*. 2021;18:16. DOI:10.25259/Cytojournal_24_2021
27. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res*. 1985;26(9):1015-35.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023

Клинико-анамнестические факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста

Д.А. Малышкина^{✉1,2}, Н.Ю. Сотникова¹, Д.Н. Воронин¹, А.Е. Калинина², Е.М. Годунова²,
М.В. Голубева², Е.В. Румянцева²

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

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

Аннотация

Цель. Выявить факторы риска развития лейомиомы матки (ЛММ) у женщин репродуктивного возраста на основании изучения клинико-анамнестических особенностей при различных вариантах развития опухоли.

Материал и методы. В исследовании участвовали 82 женщины репродуктивного возраста с симптомной ЛММ (основная группа) и 47 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста без пролиферативных гинекологических заболеваний, которые проходили плановое лечение в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» (директор – доктор медицинских наук, профессор А.И. Малышкина). Участникам исследования проведены общеклинические обследования, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистологическое исследование биоптатов эндометрия и у женщин основной группы – миоматозных узлов.

Результаты. Выявлены следующие факторы риска и клинико-анамнестические особенности у женщин с миомой матки: поздний репродуктивный возраст ($p=0,000$), незарегистрированный брак ($p=0,026$), трудовая занятость ($p=0,006$), обильные и болезненные менструации в анамнезе ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно), воспалительные заболевания дыхательной системы ($p=0,003$), болевой синдром и обильные менструации ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно), по данным гистологического исследования – гиперплазия эндометрия без атипии и хронический эндометрит ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно).

При сравнении подгрупп «Ki67+» и «Ki67-» мы отметили следующие клинико-анамнестические особенности у женщин с пролиферирующей миомой матки: варикозная болезнь нижних конечностей ($p=0,035$), а при сравнении подгрупп с вторичными изменениями и без вторичных изменений мы выявили большую частоту встречаемости болевого синдрома в структуре жалоб ($p=0,038$) у женщин с вторичными изменениями в миоматозном узле, а также тенденцию к большей частоте встречаемости болезненных менструаций ($p=0,093$) и гиперплазии эндометрия ($p=0,093$).

Заключение. Факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста можно подразделить на модифицируемые, к которым относятся социальное неблагополучие (незарегистрированный брак, тяжелая физическая работа), воспалительный фактор (воспалительные заболевания дыхательной системы), и на немодифицируемые (поздний репродуктивный возраст). Клинико-анамнестические особенности женщин с ЛММ «Ki67+» по сравнению с женщинами с ЛММ «Ki67-» – это более частое использование барьерной контрацепции, высокая частота встречаемости варикозной болезни нижних конечностей, оперативных вмешательств на органах малого таза. При этом у женщин с ЛММ с вторичными изменениями миоматозного узла по данным гистологического исследования по сравнению с женщинами с ЛММ без вторичных изменений миоматозного узла имеют место более высокая частота встречаемости болезненных менструаций, болевого синдрома в структуре жалоб и сопутствующей гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: лейомиома матки, факторы риска, Ki67, репродуктивный возраст, вторичные изменения

Для цитирования: Малышкина Д.А., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н., Калинина А.Е., Годунова Е.М., Голубева М.В., Румянцева Е.В. Клинико-анамнестические факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. Гинекология. 2023;25(2):170–176. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202209

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Лейомиома матки (ЛММ) занимает первое место среди доброкачественных опухолей женской половой системы. Основой данной опухоли являются гормонально-зависимые гладкомышечные клетки тела и шейки матки, которые в результате патологических процессов активно пролиферируют и гипертрофируются [1–3].

Ежегодно в современном мире отмечается рост заболеваемости ЛММ среди женщин всех возрастных групп. Это требует от системы здравоохранения значительных затрат на лечение миомы матки [4]. Согласно различным данным заболеваемость ЛММ составляет от 20 до 80% [1, 5]. Но можно предположить, что заболеваемость данной патологией гораздо выше статистических значений, так как согласно опросу,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Малышкина Дарья Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова», ассистент каф. акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: nidsumi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1200-3570

Сотникова Наталья Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова».
E-mail: niimid.immune@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0608-0692

Воронин Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической иммунологии ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова».
ORCID: 0000-0003-2836-8694

Арина Евгеньевна Калинина – студентка ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: arina.kalinina2000@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7114-7283

Елизавета Михайловна Годунова – студентка ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: godunova2000@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0404-4433

Мария Владимировна Голубева – студентка ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: golubevamarina66@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1319-6623

Елизавета Валерьевна Румянцева – студентка ФГБОУ ВО ИвГМА.
E-mail: Lizavetaruss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2768-5391

[✉]Darya A. Malyskhina – Graduate Student, Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: nidsumi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1200-3570

Nataliya Yu. Sotnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood. E-mail: niimid.immune@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0608-0692

Dmitriy N. Voronin – Cand. Sci. (Med.), Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood. ORCID: 0000-0003-2836-8694

Arina E. Kalinina – Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: arina.kalinina2000@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7114-7283

Elizaveta M. Godunova – Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: godunova2000@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0404-4433

Maria V. Golubeva – Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: golubevamarina66@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1319-6623

Elizaveta V. Rumyanцева – Student, Ivanovo State Medical Academy.
E-mail: Lizavetaruss@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2768-5391

Clinical and anamnestic risk factors for the development of uterine leiomyoma in women of reproductive age: A case control study

Darya A. Malyshkina^{✉1,2}, Nataliya Yu. Sotnikova¹, Dmitriy N. Voronin¹, Arina E. Kalinina², Elizaveta M. Godunova², Maria V. Golubeva², Elizaveta V. Romyanceva²

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

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Abstract

Aim. To identify risk factors for uterine leiomyoma (ULM) in women of reproductive age based on the study of clinical and medical history features in various tumor types. **Materials and methods.** The study included 82 women of reproductive age with symptomatic ULM (the main group) and 47 somatically healthy women of reproductive age without proliferative gynecological diseases who underwent elective treatment at the Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood (Director is professor AI Malyshkina, MD, Ph.D.). The study patients underwent general clinical examinations, ultrasound examination of the pelvic organs, histological examination of endometrial biopsy specimens, and myomatous nodes in women of the main group.

Results. The following risk factors and clinical and history features were identified in women with uterine fibroids: late reproductive age ($p=0.000$), unregistered marriage ($p=0.026$), employment ($p=0.006$), history of profuse and painful menstruation ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively), inflammatory diseases of the respiratory system ($p=0.003$), pain syndrome and profuse menstruation ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively), endometrial hyperplasia without atypia, and chronic endometritis according to histological examination ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively). When comparing the subgroups "Ki67+" and "Ki67-", we obtained the following clinical and history features in women with proliferating uterine fibroids: varicose disease of the lower extremities ($p=0.035$); and when comparing the subgroups "with secondary changes" and "without secondary changes", we found a higher rate of pain ($p=0.038$) in women with secondary changes in the myomatous node, as well as a tendency to a higher rate of painful menstruation ($p=0.093$) and endometrial hyperplasia ($p=0.093$).

Conclusion. Risk factors for ULM in women of reproductive age can be divided into modifiable ones, which include social disadvantage (unregistered marriage, hard physical work), inflammatory factor (inflammatory diseases of the respiratory system) and unmodifiable (late reproductive age). Clinical and history features of women with Ki67+ ULM compared to women with Ki67- ULM include more frequent use of barrier contraception, high prevalence of varicose vein disease of the lower extremities, and surgical interventions on the pelvic organs. Also, according to histological examination, women with ULM with secondary changes in the myomatous node, compared to women with ULM without secondary changes in the myomatous node, have a higher prevalence of painful menstruation, pain syndrome, and concomitant endometrial hyperplasia.

Keywords: uterine leiomyoma, risk factors, Ki67, reproductive age, secondary changes

For citation: Malyshkina DA, Sotnikova NYu, Voronin DN, Kalinina AE, Godunova EM, Golubeva MV, Romyanceva EV. Clinical and anamnestic risk factors for the development of uterine leiomyoma in women of reproductive age: A case control study. *Gynecology*. 2023;25(2):170–176. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202209

проводимому среди женщин США, выявлен низкий уровень осведомленности о ЛММ, что может свидетельствовать о большом количестве недиагностированных случаев [6].

В большинстве случаев ЛММ имеет бессимптомное течение, однако у 30% женщин проявляется в виде клинически значимой формы [5]. Симптомная миома проявляется аномальными маточными кровотечениями, приводящими к анемии, болевым синдромам, иногда бесплодию и невынашиванию беременности, что значительно ухудшает состояние здоровья и качество жизни женщины, оказывает отрицательное влияние на ее репродуктивную функцию [1, 5].

У женщин с клинически значимой миомой чаще наблюдаются преждевременные роды и высокая частота родоразрешения путем операции кесарева сечения [7].

Важную роль в патогенезе миомы отводят гормональным факторам [2, 8]. На рост миомы матки в основном влияют стероидные гормоны, эстрогены и прогестерон, а также соотношение их рецепторов [2, 8], однако существуют исследования, где доказана немаловажная роль липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам [9]. Генетические факторы также обуславливают развитие и рост ЛММ [10]. Согласно исследованиям у 40% женщин с ЛММ обнаружены структурные аномалии хромосом, чаще всего аберрации 6, 7, 12 и 14-й хромосом. Также выделяют геномную мутацию, связанную с геном фумаратгидрогеназы [11]. С. Lin и соавт. в эксперименте доказали, что воздействие воздуха, загрязненного микрочастицами твердой пыли и ОЗ, вызывает генетические мутации и обуславливает развитие ЛММ [12]. Отдельное место отводят хроническому воспалению, которое не только влияет на первоначальный рост опухолевых клеток, но и на возникновение рецидивов [13].

В современных исследованиях отечественных и зарубежных ученых отмечается, что на рост ЛММ влияют им-

мунологические факторы. Так, активное деление клеток опухоли связывают с патологической дифференцировкой макрофагов эндометрия, что может быть следствием нарушенного врожденного иммунного ответа эндометрия. Также развитие миомы связывают с уменьшением количества естественных киллеров (NK-клеток) в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла [13]. Секретция определенных цитокинов способствует пролиферации, васкуляризации и фиброзированию ЛММ.

В современной клинической практике остро стоит вопрос о факторах, влияющих на развитие миомы у женщин репродуктивного возраста. Единого мнения насчет процессов, инициирующих ЛММ, нет. A. Tinelli и соавт. в своих работах пишут о важности пищевых привычек, отмечая, что канцерогены, находящиеся в пище, а также недостаток в рационе овощей, фруктов и витамина D выступают в качестве факторов риска развития миомы [14]. M. Gao и соавт. в качестве продуктов, влияющих на появление миомы, также выделяют молоко и бобовые [15]. Отдельную роль H. Takala и соавт. отводят алкоголю, оказывающему отрицательное влияние на репродуктивную функцию женщины и инициацию ЛММ [16].

Спорным вопросом является прием оральных контрацептивов. Так, K. Kwas и соавт. в своих исследованиях утверждают, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) защищают матку от избыточного гормонального воздействия, выступая как фактор защиты, что согласуется с ранее полученными литературными данными [17]. Отечественные ученые также выделяют в своих работах отсутствие приема КОК как фактор, повышающий риск быстрого роста ЛММ [18]. Иная точка зрения изложена в актуальных Российских клинических рекомендациях [3].

K. Sun и соавт. изучали влияние ожирения на развитие миомы в исследовании по типу «случай–контроль». Авторы полу-

чили данные, что избыточная масса тела выступает в качестве фактора риска миомы, особенно с жировыми отложениями по типу абдоминального висцерального ожирения [19]. В своих исследованиях E. Giuliani и соавт. пишут, что ЛММ чаще встречается у женщин африканского происхождения по сравнению с белыми женщинами [5]. J. Keaton и соавт. связывают это с генетическими особенностями, обусловленными этнической принадлежностью женщин, проживающих на другой географической территории [20]. Причем, по мнению A. Al-Hendy и соавт., у чернокожих женщин более выражена тяжесть клинических проявлений [21]. Кроме того, фактором риска развития ЛММ является возраст. Миома матки в 80% случаев встречается у женщин пременопаузального и менопаузального возраста, т.е. чаще, чем у женщин раннего репродуктивного возраста [22]. Отечественные авторы отмечают, что у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, страдающих миомой, быстрый рост опухоли связан с сопутствующими заболеваниями: хроническим сальпингитом, хроническим часто рецидивирующим назолабиальным герпесом, ожирением и низкой частотой использования КОК [18].

В нашем исследовании мы постарались выявить факторы риска миомы матки у женщин репродуктивного возраста и сравнить их с литературными данными.

Материалы и методы

В исследование включены 82 женщины репродуктивного возраста с симптомной ЛММ (основная группа) и 47 соматически здоровых женщин репродуктивного возраста без пролиферативных гинекологических заболеваний, которые обратились с целью прегравидарной подготовки (пациентки из супружеских пар с «мужским» фактором бесплодия) или удаления внутриматочного контрацептива (контрольная группа) в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова».

В основную группу мы включили женщин репродуктивного возраста с симптомной ЛММ 3, 4, 5-го типов по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства FIGO 2018 г. при наличии показаний к оперативному лечению.

Также женщины основной группы поделены на 2 подгруппы: по степени экспрессии мРНК маркера клеточной пролиферации Ki67 в ткани доминирующего миоматозного узла: подгруппа «Ki67-» (39 женщин) и подгруппа «Ki67+» (43 женщины). Кроме того, пациентки поделены по признаку «наличие вторичных изменений в миоматозном узле»: подгруппа с вторичными изменениями (48 женщин) и подгруппа без вторичных изменений (34 женщины).

Всем женщинам, принявшим участие в исследовании, проведены следующие диагностические мероприятия: сбор жалоб и анамнеза, общий и гинекологический осмотр, измерение роста и массы тела с подсчетом индекса массы тела (ИМТ), оценка общего соматического статуса и консультация терапевта, по показаниям – невролога, окулиста, эндокринолога, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Женщинам контрольной группы проведена пайпель-биопсия эндометрия с целью оценки состояния эндометрия перед планированием беременности, в основной группе проведена плановая лапароскопия, миомэктомия с одновременной гистероскопией и раздельным диагностическим выскабливанием. Затем в обеих группах производилось гистологическое исследование операционного материала (биоптатов эндометрия или биоптатов миоматозных узлов и эндометрия). Определение уровня экспрессии мРНК Ki67 (маркера пролиферации) у женщин основной группы проводили методом обратной транскрипции полимеразной цеп-

ной реакции в режиме реального времени из гомогенизата тотальных срезов доминантных миоматозных узлов.

Статистические расчеты производились при помощи стандартных методик вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения величин. Проверка рядов на нормальность выполнялась с помощью критериев Колмогорова и Шапиро–Уилка. Бинарные признаки описывались с указанием абсолютной величины положительных признаков и их процента от общего количества единиц в группе – абс. (%). Для сравнения двух независимых выборок с бинарными значениями по частоте возникновения определенного признака мы использовали χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и критерием Фишера в зависимости от условий использования соответствующего критерия (количества единиц в каждой сравниваемой группе). Количественные признаки описывались с помощью расчета среднего арифметического со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Если распределение отличалось от нормального, то значения величин представлялись в виде медианы с указанием 25 и 75-го перцентилей: Me (Q25%–Q75%). Для сравнения двух количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента. Различия в группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных производилась с использованием программ MS Excel и Statistica 13.0. Расчет относительного риска (ОР) с доверительным интервалом (ДИ) производился в Интернет-ресурсе OpenEpi.

Результаты

Установлено, что в основной группе женщины имели средний возраст $37,5 \pm 5,5$ года, а в группе контроля – $31,3 \pm 5,7$ года, что ниже, чем в основной группе ($p_1 = 0,000$); табл. 1. Также в основной группе чаще встречались женщины позднего репродуктивного возраста – 61/82 (74,39%); ОР 2,091, 95% ДИ 1,472–2,972 ($p_1 = 0,000$), а в группе контроля – раннего, 33/47 (70,21%); ОР 0,4781, 95% ДИ 0,3364–0,6795 ($p_1 = 0,000$); см. табл. 1. При сравнении возраста женщин в подгруппах «Ki67-» и «Ki67+» и в подгруппах с вторичными изменениями и без вторичных изменений статистически значимой разницы не выявлено.

В ходе исследования проводились антропометрические измерения. По полученным данным произведен расчет ИМТ женщин по группам. В основной группе ИМТ составил $25,7 \pm 5,0$ (рост – $1,65 \pm 0,06$ м, масса тела – $69,7 \pm 14,2$ кг), в контрольной ИМТ – $24,8 \pm 4,7$ (рост – $1,65 \pm 0,05$ м, масса тела – $67,6 \pm 13,0$ кг). Значимых различий не выявлено.

Мы проанализировали социальное положение обследуемых женщин. Женщин, не состоящих в браке, оказалось больше в основной группе – 31/82 (37,80%), чем в контрольной – 10/47 (21,28%); ОР 1,305, 95% ДИ 1,017–1,673 ($p = 0,026$), а также в ней больше женщин со средним специальным образованием – 29/82 (35,37%) по сравнению с контролем – 10/47 (21,28%); $p = 0,046$ (см. табл. 1). Также работающие женщины чаще встречались в основной группе – 58/82 (70,73%), чем в контрольной – 23/47 (48,94%); ОР 1,432, 95% ДИ 1,046–1,961 ($p = 0,006$); см. табл. 1.

Изучен репродуктивный анамнез пациенток. В основной и контрольной группах средний возраст начала половой жизни статистически не различался. Значительно большее количество медицинских абортот на 1 женщину выявлено в основной группе ($0,70 \pm 1,16$) по сравнению с контрольной ($0,26 \pm 0,79$); $p = 0,012$; см. табл. 1.

При изучении особенностей менструальной функции выявлено, что возраст наступления первой менструации у исследуемых женщин основной группы ниже: $12,9 \pm 1,1$ года против $13,3 \pm 1,1$ года у женщин группы контроля ($p = 0,038$),

Таблица 1. Характеристика анамнестических данных обследованных женщин**Table 1. Medical history features of the study patients**

Параметры	Женщины с ЛММ (основная группа; n=82)	Контрольная группа (n=47)
Возраст женщины (M±SD)	37,55±5,59 p ₁ =0,000	31,32±5,75
Ранний репродуктивный возраст (менее 35 лет)	21 (25,61)	33 (70,21) p ₁ =0,000
ОР (95% ДИ)	0,4781 (0,3364–0,6795)	
Поздний репродуктивный возраст (35 и более лет)	61 (74,39) p ₁ =0,000	14 (29,79)
ОР (95% ДИ)	2,091 (1,472–2,972)	
Незарегистрированный брак, абс. (%)	31 (37,80) p ₁ =0,026	10 (21,28)
ОР (95% ДИ)	1,305 (1,017–1,673)	
Среднее специальное образование, абс. (%)	29 (35,37) p ₁ =0,046	10 (21,28)
Трудовая деятельность, абс. (%)	58 (70,73) p ₁ =0,006	23 (48,94)
ОР (95% ДИ)	1,432 (1,046–1,961)	
Количество абортов на 1 женщину (M±SD)	0,70±1,16 p ₁ =0,012	0,26±0,79
Возраст наступления первой менструации, лет (M±SD)	12,94 ±1,12 p ₁ =0,038	13,38 ±1,17
Продолжительность менструации, дней (M±SD)	5,77 ±1,85 p ₁ =0,007	5,04 ±1,17
Болезненные менструации, абс. (%)	48 (58,54) p ₁ =0,000	12 (25,53)
ОР (95% ДИ)	2,316 (1,683–3,187)	
Обильные менструации, абс. (%)	57 (69,51) p ₁ =0,000	7 (14,89)
ОР (95% ДИ)	1,624 (1,238–2,128)	
Прием КОК, абс. (%)	1 (1,22)	5 (10,64) p ₁ =0,024
Воспалительные заболевания органов дыхания, абс. (%)	19 (23,17) p ₁ =0,003	2 (4,26)
ОР (95% ДИ)	1,551 (1,256–1,916)	
Болевой синдром, абс. (%)	57 (69,51) p ₁ =0,000	12 (25,53)
ОР (95% ДИ)	1,983 (1,442–2,726)	
Обильные менструации, абс. (%)	55 (67,07) p ₁ =0,000	7 (14,89)
ОР (95% ДИ)	2,201 (1,623–2,985)	
Гиперплазия эндометрия, абс. (%)	31 (37,80) p ₁ =0,000	00 (0,00)
ОР (95% ДИ)	1,922 (1,589–2,324)	
Хронический эндометрит, абс. (%)	60 (73,17) p ₁ =0,000	14 (29,79)
ОР (95% ДИ)	2,027 (1,44–2,853)	
Примечание. p ₁ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.		

а продолжительность менструации по сравнению с контролем выше: $5,7\pm 1,8$ дня против $5,0\pm 1,1$ дня у женщин группы контроля ($p=0,007$); см. табл. 1. Также в основной группе болезненные – 48/82 (58,54%) – и обильные – 57/82 (69,51%) – менструации встречались значительно чаще, чем в контрольной: 12/47 (25,53%) и 7/47 (14,89%) соответственно (ОР 2,316, 95% ДИ 1,683–3,187; $p=0,000$ и ОР 1,624, 95% ДИ 1,238–2,128; $p=0,000$ соответственно); см. табл. 1. Кроме того, мы выявили тенденцию к большей частоте встречаемости болезненных менструаций ($p=0,093$) у женщин с ЛММ с вторичными изменениями в миоматозном узле по данным гистологического исследования послеоперационного материала (табл. 2).

КОК с контрацептивной целью чаще принимали пациентки контрольной группы – 5/47 (10,64%), чем женщины основной группы – 1/82 (1,22%); $p=0,024$ (см. табл. 1). Исследуемые в подгруппе «Ki67-» чаще не применяли контрацеп-

цию: 20/39 (51,28%) в сравнении с подгруппой «Ki67+»: 12/43 (27,91%); ОР 0,6048, 95% ДИ 0,3679–0,9943 ($p=0,015$); табл. 3.

Нами собраны данные по наличию экстрагенитальной патологии. У женщин с ЛММ чаще встречались воспалительные заболевания дыхательной системы – 19/82 (23,17%), чем в контрольной группе – 2/47 (4,26%); ОР 1,551, 95% ДИ 1,256–1,916 ($p=0,003$); см. табл. 1. В подгруппе «Ki67+» чаще встречалась варикозная болезнь нижних конечностей: 5/43 (11,63%) против 0/39 (0,00%); ОР 2,026, 95% ДИ 1,616–2,541 ($p=0,035$), а также в анамнезе чаще наблюдались оперативные вмешательства на органах малого таза: 26/43 (60,47%) по сравнению с женщинами подгруппы «Ki67-»: 16/39 (41,03%); $p=0,039$ (см. табл. 3).

В числе клинических проявлений ЛММ у женщин основной группы имели место болевой синдром: 57/82 (69,51%) против 12/47 (25,53%) в контроле, и обильные менструации: 55/82 (67,07%) против 7/47 (14,89%) в контроле (ОР 1,983, 95% ДИ 1,442–2,726; $p=0,000$ и ОР 2,201, 95% ДИ 1,623–2,985; $p=0,000$ соответственно); см. табл. 1. Кроме того, болевой синдром чаще отмечали женщины с вторичными изменениями в миоматозном узле по данным гистологического исследования послеоперационного материала ($p=0,038$); см. табл. 2.

По результатам морфологического исследования эндометрия у женщин основной группы выяснилось, что в основной группе чаще выявлялись гиперплазия эндометрия без атипии – 31/82 (37,80%) против 00/47 (0,00%) в контроле и хронический эндометрит – 60/82 (73,17%) против 14/47 (29,79%) в контроле (ОР 1,922, 95% ДИ 1,589–2,324; $p=0,000$ и ОР 2,027, 95% ДИ 1,44–2,853; $p=0,000$ соответственно); см. табл. 1. Кроме того, мы выявили тенденцию к большей частоте встречаемости гиперплазии эндометрия ($p=0,093$) у женщин с вторичными изменениями в миоматозном узле по данным гистологического исследования послеоперационного материала (см. табл. 2).

У большей части обследованных женщин – 59/82 (71,95%) отмечался 4–5-й тип узлов по классификации FIGO, а у 34/82 (41,46%) – 2 и 3-й тип. Средний объем доминирующего узла составил $57,4 (24,3–119) \text{ см}^3$ и не различался в подгруппах «Ki67+» – $47,6 (25,4–96) \text{ см}^3$ и «Ki67-» – $64,1 (22,4–135) \text{ см}^3$, а также в подгруппах с вторичными изменениями – $60,5 (27,9–129,0) \text{ см}^3$ и без вторичных изменений – $38,1 (19,5–88,0) \text{ см}^3$.

В основной группе женщин с единичной миомой матки – 39/82 (47,56%), а с множественной – 43/82 (52,44%). Множественная ЛММ чаще наблюдалась в подгруппе «Ki67-» – 28/39 (71,79%) при сравнении с «Ki67+» – 15/43 (34,88%); ОР 0,4859, 95% ДИ 0,3088–0,7645 ($p=0,000$); см. табл. 3.

Кроме того, размеры матки, соответствовавшие 7–9 нед условной беременности, чаще наблюдались у женщин подгруппы «Ki67+»: 25/43 (58,14%) против 15/39 (38,46%); ОР 1,458, 95% ДИ 0,9546–2,228 ($p=0,037$), тогда как размеры матки, соответствовавшие 10–12 нед условной беременности, чаще наблюдались в подгруппе «Ki67-»: 16/39 (41,03%) против 9/43 (20,93%); ОР 0,6035, 95% ДИ 0,3432–1,061 ($p=0,041$); см. табл. 3. У женщин подгруппы без вторичных изменений имеется тенденция к большей частоте встречаемости признака «размер матки 5–6 нед условной беременности» (наименьший размер грации, принятой в нашей работе; $p=0,054$); см. табл. 2.

В ходе проведения гистологического исследования у женщин с ЛММ выявлены вторичные изменения миоматозных узлов: отек – 31/82 (37,80%), гиалиноз – 27/82 (32,93%), некроз – 5/82 (6,10%) и «красная» деформация – 2/82 (2,44%).

Обсуждение

ЛММ – одно из самых распространенных доброкачественных новообразований женских половых органов [5].

Таблица 2. Характеристика анамнестических данных женщин с ЛММ с наличием и отсутствием вторичных изменений в доминантном миоматозном узле по данным гистологического исследования биоптатов миоматозных узлов

Table 2. Medical history features of women with uterine leiomyoma (ULM) with and without secondary changes in the dominant myomatous node according to the histological study of myomatous node biopsy specimens

Параметры	ЛММ со вторичными изменениями миоматозного узла по данным гистологии (n=48)	ЛММ без вторичных изменений миоматозного узла по данным гистологии (n=34)
Болезненные менструации, абс. (%)	31 (64,58) $p_2=0,093$	17 (50,00)
Болевой синдром, абс. (%)	37 (77,08) $p_2=0,038$	20 (58,82)
Гиперплазия эндометрия, абс. (%)	21 (43,75) $p_2=0,093$	10 (29,41)
Размеры матки, соответствующие 5–6 нед условной беременности, абс. (%)	3 (6,25)	7 (20,59) $p_2=0,0543$
Примечание. p_2 – различия статистически значимы между подгруппами с вторичными изменениями и без вторичных изменений.		

Несмотря на множество современных методов диагностики, ЛММ оказывает весомое влияние на качество жизни пациенток, приводя к невынашиванию беременности и/или бесплодию, что обусловлено нерешенными вопросами патогенеза и лечения данной патологии [2, 7, 22].

Клиническая практика показала, что именно прогнозирование темпа роста миоматозных узлов и их влияния на репродуктивную систему женщины диктуют индивидуальную тактику ведения каждой пациентки. Целью нашей работы стало выявить факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста, а также клинико-анамнестические особенности женщин с ЛММ с высоким пролиферативным потенциалом (Ki67+).

Основная группа включала в себя 82 пациентки с симптомной ЛММ, которые поступили в гинекологическую клинику на плановое оперативное лечение. Нами выделено 2 подгруппы на основании экспрессии мРНК маркера пролиферации Ki67 в ткани доминантного миоматозного узла: «Ki67-» (39 пациенток) и «Ki67+» (43 пациентки). Контрольную группу составили 47 соматически здоровых пациентки без пролиферативных гинекологических заболеваний, которым проводилась гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием в рамках подбора метода контрацепции или прегравидарной подготовки.

По нашим данным, средний возраст пациенток с ЛММ составил $37,5 \pm 5,5$ года, а женщин контрольной группы – $31,3 \pm 5,7$ года, что сопоставимо с литературными данными [2, 3]. Очевидно, что в последние годы наблюдается тенденция к омоложению миомы матки [22]. Именно поэтому очень важно отследить возникновение данной патологии у молодых женщин для предотвращения ухудшения качества жизни и снижения репродуктивного потенциала.

В ходе изучения патогенеза миомы матки некоторые ученые выделяют такие факторы риска, как психоэмоциональное напряжение, вынужденное положение тела, несоблюдение режима труда и отдыха [23]. В наших исследованиях находится подтверждение этим данным. В основной группе преобладали незамужние женщины ($p=0,026$), что, возможно, вызывает психоэмоциональную неустойчивость, вызванную социальной неопределенностью. Кроме того, в основной группе преобладали женщины, имеющие среднее специальное образование ($p=0,046$), что сопряжено с тяжелым физическим трудом и

Таблица 3. Характеристика анамнестических данных женщин с ЛММ с разной степенью экспрессии мРНК маркера клеточной пролиферации Ki67 в ткани доминирующего миоматозного узла

Table 3. Medical history features of women with ULM with different degrees of expression of cell proliferation Ki67 marker RNA in the tissue of the dominant myomatous node

Параметры	ЛММ «Ki67-» (n=39)	ЛММ «Ki67+» (n=43)
Не предохраняются от беременности, абс. (%)	20 (51,28) $p_2=0,015$	12 (27,91)
ОР (95% ДИ)	0,6048 (0,3679–0,9943)	
Барьерная контрацепция, абс. (%)	19 (48,72)	29 (67,44) $p_2=0,042$
Варикозная болезнь нижних конечностей, абс. (%)	0 (0,00)	5 (11,63) $p_2=0,035$
ОР (95% ДИ)	2,026 (1,616–2,541)	
Оперативные вмешательства на органах малого таза, абс. (%)	16 (41,03)	26 (60,47) $p_2=0,039$
Множественная ЛММ, абс. (%)	28 (71,79) $p_2=0,000$	15 (34,88)
ОР (95% ДИ)	0,4859 (0,3088–0,7645)	
Единичная ЛММ, абс. (%)	11 (28,21)	28 (65,12) $p_2=0,000$
ОР (95% ДИ)	2,058 (1,308–3,238)	
Размеры матки, соответствующие 7–9-й неделе условной беременности, абс. (%)	15 (38,46)	25 (58,14) $p_2=0,037$
Размеры матки, соответствующие 10–12 нед условной беременности, абс. (%)	16 (41,03) $p_2=0,041$	9 (20,93)
Примечание. p_2 – различия статистически значимы между подгруппами «Ki67-» и «Ki67+».		

зачастую с вынужденным положением тела, и к тому же женщины с ЛММ чаще заняты трудовой деятельностью по сравнению с женщинами контрольной группы ($p=0,006$).

При анализе репродуктивной функции установлено, что количество аборт на 1 женщину значительно выше в основной группе по сравнению с группой контроля ($p=0,012$), что сопоставимо с литературными данными [2]. Больше количество аборт у женщин основной группы также может быть связано с тем, что женщины основной группы несколько старше, чем женщины контрольной, кроме того, женщины контрольной группы чаще использовали КОК с контрацептивной целью, чем женщины основной группы ($p=0,024$). Во-первых, КОК характеризуются большим индексом Перля, чем барьерная контрацепция, которая преобладала в основной группе. А во-вторых, существуют данные о защитном действии КОК в отношении пролиферативных заболеваний матки (гиперплазия эндометрия, миома матки, аденомиоз) [17, 18]. Этот постулат подтверждают наши данные гистологического исследования биоптатов эндометрия женщин основной группы: у них чаще выявлялась гиперплазия эндометрия (пролиферативное заболевание; $p=0,000$) и хронический эндометрит (как следствие аборт; $p=0,000$). Однако данные литературы по этому вопросу весьма противоречивы: в частности, в отечественных клинических рекомендациях прием КОК рассматривается как фактор риска возникновения ЛММ [3].

Менструальная функция женщин основной группы характеризовалась ранним менархе ($p=0,038$), обильными и болезненными менструациями ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно), большей по сравнению с контрольной группой продолжительностью менструации ($p=0,007$). Это полностью согласуется с данными литературы, в частности, согласно отечественным клиническим рекомендациям раннее менархе является фактором риска развития ЛММ [3]. Некоторые авторы связывают возникновение основных клинических проявлений ЛММ (тазовых болей и аномальных маточных кровотечений) с дисфункцией экстрацеллюлярного матрикса

са [24]. В большинстве случаев при развитии миомы у девушек во время менструации наблюдаются обильные маточные кровотечения [3]. Это, в частности, связано с тем, что при ЛММ происходит накопление факторов роста (FGF, EGF) и связывание их с гепарином, тем самым происходит его кумуляция в матке [2, 18]. Кроме того, факторы роста (FGF, EGF) стимулируют неоангиогенез в эндометрии, что приводит к возникновению гиперплазии эндометрия, которая чаще встречалась у женщин основной группы ($p=0,000$). Данное заболевание имеет общие звенья патогенеза с миомой матки именно благодаря паракринным и эндокринным факторам: и в эндометрии, и в ткани миоматозных узлов высока экспрессия прогестероновых рецепторов, что приводит к нарушению рецептивности эндометрия и к росту миоматозных узлов [25]. В отечественной литературе последних лет ЛММ, аденомиоз и гиперплазия эндометрия рассматриваются как общие проявления пролиферативного синдрома матки [26].

Изучая соматическое здоровье женщин с ЛММ, мы обнаружили высокую частоту воспалительных заболеваний дыхательной системы в структуре экстрагенитальной патологии ($p=0,003$), что косвенно доказывает влияние инфекционного фактора на развитие ЛММ. В литературных данных встречается информация о влиянии инфекционного фактора на развитие ЛММ, в частности патологии дыхательной системы. По данным исследований, проведенных в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова», наибольшее влияние оказывает вирус простого герпеса, персистенция которого приводит к срыву механизмов врожденного иммунитета [18].

Таким образом, факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста можно подразделить на модифицируемые, к которым относятся социальное неблагополучие (незарегистрированный брак, тяжелая физическая работа), воспалительный фактор (воспалительные заболевания дыхательной системы), и на немодифицируемые: поздний репродуктивный возраст.

Мы провели изучение клинико-анамнестических особенностей у пациенток с пролиферирующей и непролиферирующей ЛММ. Нами выявлены следующие статистически значимые различия: у пациенток подгруппы «Ki67+» в анамнезе чаще встречались оперативные вмешательства на органах малого таза ($p=0,039$) и варикозная болезнь нижних конечностей ($p=0,035$). Можно предположить, что имеется косвенная взаимосвязь спаечного процесса в малом тазу и избыточной пролиферации в тканях миоматозных узлов. По данным литературы, процесс возникновения миомы матки связан с процессом репарации, так как после внутриматочных вмешательств нарушается внутрисрединный гомеостаз миоцитов [2].

В ходе исследований установлено, что у женщин в подгруппе «Ki67-» множественная миома встречалась чаще, чем в подгруппе «Ki67+», у которых чаще наблюдались единичные миоматозные узлы ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно). Кроме того, общие размеры матки у женщин подгруппы «Ki67+» оказались несколько меньше (чаще соответствовали 7–9 нед условной беременности; $p=0,037$), чем у женщин подгруппы «Ki67-» (чаще соответствовали 10–12 нед условной беременности; $p=0,041$).

Мы провели изучение клинико-анамнестических особенностей у пациенток с ЛММ с наличием вторичных изменений миоматозного узла по данным гистологического исследования и с их отсутствием. Выявлена тенденция к большей частоте встречаемости болезненных менструаций у женщин с ЛММ с вторичными изменениями в миоматозном узле ($p=0,093$), также у этих женщин в структуре жалоб чаще выявлялся болевой синдром ($p=0,038$) по сравнению с женщинами с ЛММ без

вторичных изменений в миоматозном узле. При миоме матки часто наблюдается дисменорея, которая связана с гормональным дисбалансом эстрогенов и прогестерона и повышенным синтезом простагландинов, которые в свою очередь влияют на сократительную функцию миометрия, однако в данном случае это может быть связано со сдавливанием окружающих тканей миоматозным узлом с вторичными изменениями и накоплением внеклеточного матрикса в ткани ЛММ [24].

В ходе исследования выявлена тенденция к большей частоте встречаемости признака «размер матки 5–6 нед условной беременности» (наименьший размер градации, принятой в нашей работе) у женщин без вторичных изменений миоматозного узла ($p=0,054$), и, хотя средние объемы доминирующего узла статистически не различались, средний объем доминирующего узла у женщин с вторичными изменениями миоматозного узла оказался больше и составил 60,5 (27,9–129,0) см³, тогда как у женщин с ЛММ без вторичных изменений узла – 38,1 (19,5–88,0) см³.

Мы можем сделать вывод, что вторичные изменения в миоматозном узле часто сопряжены с большим размером доминирующего миоматозного узла и клинически проявляются болевым синдромом и дисменореей.

Заключение

Факторы риска развития ЛММ у женщин репродуктивного возраста можно подразделить на модифицируемые, к которым относятся социальное неблагополучие (незарегистрированный брак, тяжелая физическая работа), воспалительный фактор (воспалительные заболевания дыхательной системы), и на немодифицируемые (поздний репродуктивный возраст).

Клинико-анамнестические особенности женщин с ЛММ «Ki67+» по сравнению с женщинами с ЛММ «Ki67-» – это более частое использование барьерной контрацепции, высокая частота встречаемости варикозной болезни нижних конечностей, оперативных вмешательств на органах малого таза. При этом у женщин с ЛММ со вторичными изменениями миоматозного узла по данным гистологического исследования по сравнению с женщинами с ЛММ без вторичных изменений миоматозного узла имеют место более высокая частота встречаемости болезненных менструаций, болевого синдрома в структуре жалоб и сопутствующей гиперплазии эндометрия.

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. Д.А. Малышкина – концепция и дизайн исследования, анализ научного материала, сбор и обработка научного материала, статистическая обработка данных, написание текста; Н.Ю. Сотникова – концепция и дизайн исследования, анализ научного материала, редактирование текста; Д.Н. Воронин – редактирование текста, анализ научного материала; А.Е. Калинина, Е.В. Румянцева, Е.М. Годунова, М.В. Голубева – обзор литературы, написание текста.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE. DA Malysheva – conception and design of the research, analysis of scientific data, obtaining data for analysis, statistic data processing, writing; NYu Sotnikova – conception and design of the research, analysis of scientific data, editing; DN Voronin – analysis of scientific data, editing; AE Kalinina, EV Rumyantseva, EM Godunova, MV Golubeva – literature review, writing.

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 «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова», протокол №2 от 01.11.2021. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, protocol №2 dated 01.11.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Шилов М.М. Миома матки: современные практические аспекты заболевания. *Проблемы репродукции*. 2022;28(4):97-105 [Aganezova NV, Aganezov SS, Shilov MM. Uterine fibroids: modern practical aspects of the disease. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(4):97-105 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20222804197
- Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Под ред. А.Л. Тихомирова. М., 2013 [Tikhomirov AL. Mioma, patogeneticheskoe obosnovanie organosokhraniushchego lecheniya. Pod red. AL Tikhomirova. Moscow, 2013 (in Russian)].
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Миома матки. Клинические рекомендации. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2020 [Adamyan LV, Andreeva EN, Artyukov NV, et al. Mioma матки. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. akad. VI Kulakova, 2020 (in Russian)].
- Toprani SM, Kelkar Mane V. Role of DNA damage and repair mechanisms in uterine fibroid/leiomyomas: a review. *Biol Reprod*. 2021;104(1):58-70. DOI:10.1093/biolre/iaaa157
- 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
- Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, et al. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(11):1359-67. DOI:10.1089/jwh.2018.7076
- Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1455. DOI:10.3390/diagnostics11081455
- Kossai M, Penault-Llorca F. Role of Hormones in Common Benign Uterine Lesions: Endometrial Polyps, Leiomyomas, and Adenomyosis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1242:37-58. DOI:10.1007/978-3-030-38474-6_3
- Ghosh S, Naftalin J, Imrie R, Hoo WL. Natural History of Uterine Fibroids: A Radiological Perspective. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2018;7(3):117-21. DOI:10.1007/s13669-018-0243-5
- Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Сиротина С.С. Полиморфизм генов интерлейкинов и риск развития миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2022;7:81-7 [Altukhova OB, Radzinsky VE, Sirotina SS, et al. Interleukin gene polymorphism and risk of uterine fibroids. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;7:81-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.7.81-87
- Mára M, Horák P, Kuzel D. Genetic factors in etiology of uterine fibroids. *Ceska Gynekol*. 2012;77(1):58-60.
- Lin CY, Wang CM, Chen ML, Hwang BF. The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222(3):549-55. DOI:10.1016/j.ijheh.2019.02.004
- Анциферова Ю.С., Воронин Д.Н., Сотникова Н.Ю., и др. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(4):7-13 [Antsiferova YuS, Voronin VN, Sotnikova NYu, et al. Molecular mechanisms of regulation of uterine leiomyoma growth. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):7-13 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD6647-13
- Tinelli A, Vinciguerra M, Malvasi A, et al. Uterine Fibroids and Diet. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1066. DOI:10.3390/ijerph18031066
- Gao M, Wang H. Frequent milk and soybean consumption are high risks for uterine leiomyoma: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12009. DOI:10.1097/MD.00000000000012009
- Takala H, Yang Q, El Razek AMA, et al. Alcohol Consumption and Risk of Uterine Fibroids. *Curr Mol Med*. 2020;20(4):247-58. DOI:10.2174/1566524019666191014170912
- Kwas K, Nowakowska A, Fornalczyk A, et al. Impact of Contraception on Uterine Fibroids. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(7):717. DOI:10.3390/medicina57070717
- Малышкіна А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Красильникова А.К. Иммунные механизмы быстрого роста миомы матки. Монография. Иваново: Иваново, 2010 [Malyshkina AI, Sotnikova NIu, Antsiferova IuS, Krasil'nikova AK. Immunnyie mekhanizmy bystrogo rosta miomy матки. Monografiia. Ivanovo: Ivanovo, 2010 (in Russian)].
- Sun K, Xie Y, Zhao N, Li Z. A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):404-10. DOI:10.3892/etm.2019.7575
- Keaton JM, Jasper EA, Hellwege JN, et al. Evidence that geographic variation in genetic ancestry associates with uterine fibroids. *Hum Genet*. 2021;140(10):1433-40. DOI:10.1007/s00439-021-02322-y
- Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med*. 2017;35(6):473-80. DOI:10.1055/s-0037-1607264
- Тоноян Н.М., Козаченко И.Ф., Франкевич В.Е., и др. Рецидивы миомы матки. Современный взгляд на проблемы диагностики, лечения и прогнозирования. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:32-8 [Tonoian NM, Kozachenko IF, Frankevich VE, et al. Retseptivny miomy матки. Sovremennyy vzgliad na problemy diagnostiki, lecheniia i prognozirovaniia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;3:32-8 (in Russian)].
- Феофилова М.А., Павлов О.Г., Геймерлинг В.Э. Влияние образа жизни и производственных вредностей на развитие миомы матки. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2018;26(6):406-10 [Feofilova MA, Pavlov OG, Geimerling VE. The effect of life-style and occupational hazards on development of hystero-myoma. *Problemy sotsial'noi gigiieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny*. 2018;26(6):406-10 (in Russian)].
- Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2018;24(1):59-85.
- Коган Е.А., Аскольская С.И., Буркина П.Н., и др. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2013;8:46-51 [Kogan YeA, Askol'skaya SI, Burykina PN, et al. Morfofunktsional'noie sostoianie endometriia u bol'nykh miomoi матки reproductivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;8:46-51 (in Russian)].
- Козаченко И.Ф., Файзуллина Н.М., Щеголев А.И., Адамян Л.В. Рецептивность эндометрия у больных доброкачественными заболеваниями матки в сочетании с бесплодием до и после оперативного лечения. *Акушерство и гинекология*. 2020;11:147-58 [Kozachenko IF, Fayzullina NM, Shchegolev AI, Adamyan LV. Retseptivnost' endometriia u bol'nykh dobrokachestvennymi zabolevaniiami матки v sochetanii s besplodiem do i posle operativnogo lecheniia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;11:147-58 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023

Органосохраняющее лечение атипической гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения

Л.Т. Гаджиева^{✉1,2}, С.М. Пронин³, С.В. Павлович^{1,3}, В.В. Кометова³, Л.А. Ашрафян³

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

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), в терапии атипической гиперплазии, а также комбинированного применения ЛНГ-ВМС в сочетании с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (депо-форма гозерелин – 3,6 мг) при лечении высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия Ia стадии у женщин, желающих реализовать детородную функцию, а также оценить репродуктивные исходы после проведенного лечения у этих женщин.

Материалы и методы. Проспективная и ретроспективная серия случаев включала всех пациенток, получавших ЛНГ-ВМС или ЛНГ-ВМС в сочетании с гозерелином 3,6, по поводу атипической гиперплазии или раннего рака эндометрия (РЭ), обратившихся в отделение инновационной онкологии и гинекологии института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» с января 2018 по март 2022 г. Рассчитаны показатели ответа и связь ответа с клинико-патологическими факторами.

Результаты. Пятьдесят шесть пациенток с диагнозом атипической гиперплазии или высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия Ia стадии получили терапию ЛНГ-ВМС и ЛНГ-ВМС в сочетании с гозерелином 3,6 мг. Из 56 пациенток, завершивших 6-месячный курс гормонального лечения, полный ответ достигнут у 42 (82%); при атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) – у 22 (91,7%), при РЭ – у 20 (74,1%). У 4 (7,8%) наблюдался частичный эффект; при АГЭ – у 2 (8,3%), при РЭ – у 2 (7,4%). Отсутствие эффекта от проводимой терапии отмечено исключительно в группе РЭ – 5 (9,8%). Роды состоялись у 13 (23,2%) женщин; 8 (29,6%) из них имели АГЭ, 5 (17,2%) – РЭ. Во II триместре беременности находились 2 (3,6%) женщины, а 17 (30,4%) имели потери беременности на ранних сроках; 7 (25,9%) из них имели АГЭ и 10 (34,5%) – РЭ. Частота положительных ответов составила 90,2% через 6 мес; 24 (100%) – при атипической гиперплазии, 22 (81,5%) – при РЭ. У пациентов, имеющих РЭ в сочетании с синдромом поликистозных яичников и ожирением, и у пациентов с фенотипом РЭ без ожирения эффект от терапии оказался ниже.

Заключение. Терапия ЛНГ-ВМС для консервативного лечения атипической гиперплазии и терапия ЛНГ-ВМС в сочетании с гозерелином 3,6 для лечения начального РЭ привела к морфологическому излечению у абсолютного большинства пациенток, и она может быть рассмотрена для женщин, планирующих беременность.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, начальный рак эндометрия, органосохраняющее лечение, беременность, роды, исходы лечения

Для цитирования: Гаджиева Л.Т., Пронин С.М., Павлович С.В., Кометова В.В., Ашрафян Л.А. Органосохраняющее лечение атипической гиперплазии и начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте, исходы лечения. Гинекология. 2023;25(2):177–182. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202219

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Гаджиева Любовь Тимуровна** – аспирант каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», врач-онколог отд-ния общей онкологии №4 ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка». E-mail: amor-amor93@bk.ru; ORCID: 0009-0009-9106-6980

Пронин Станислав Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния инновационной онкологии и гинекологии, врач-онколог, гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», врач высшей категории. E-mail: psm_doc@mail.ru; ORCID: 0009-0006-4422-7305

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доц., проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), уч. секретарь ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Кометова Влада Владимировна – канд. мед. наук, зав. отд. онкопатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

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

✉ **Lyubov T. Gadzhieva** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarika”. E-mail: amor-amor93@bk.ru; ORCID: 0009-0009-9106-6980

Stanislav M. Pronin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: psm_doc@mail.ru; ORCID: 0009-0006-4422-7305

Stanislav V. Pavlovich – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: st.pavlovich@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1313-7079

Vlada V. Kometova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vladakometova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9666-6875

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

Outcomes of organ-preserving treatment of atypical hyperplasia and early stage endometrial cancer in reproductive age: A prospective and retrospective study

Lyubov T. Gadzhieva^{✉1,2}, Stanislav M. Pronin³, Stanislav V. Pavlovich^{1,3}, Vlada V. Kometova³, Levon A. Ashrafyan³

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

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of the intrauterine levonorgestrel-releasing device (LNG-IUD) in the treatment of atypical hyperplasia and the use of LNG-IUD in combination with a gonadotropin-releasing hormone analog (3.6 mg goserelin depot) in the treatment of stage Ia highly differentiated endometrial adenocarcinoma in women wishing to preserve childbearing function, and to assess reproductive outcomes after treatment in these women.

Materials and methods. A prospective and retrospective series of cases included all patients treated with LNG-IUD or LNG-IUD combined with goserelin 3.2 for atypical hyperplasia or early endometrial cancer (EC) treated in the Department of Innovative Oncology and Gynecology of the Institute of Oncogynecology and Mammology of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology from January 2018 to March 2022. Response rates and the relationship of the response with clinical and pathological factors were calculated.

Results. Fifty-six patients diagnosed with atypical hyperplasia or stage Ia highly differentiated endometrial adenocarcinoma were treated with LNG-IUD and LNG-IUD combined with 3.2 mg of goserelin. Of the 56 patients who completed a 6-month course of hormonal treatment, 42 (82%) showed a complete response: 22 (91.7%) with atypical endometrial hyperplasia (AEH) and 20 (74.1%) with EC. In 4 (7.8%) patients, a partial response was reported: 2 (8.3%) with AEH and 2 (7.4%) with EC. No response was noted in 5 (9.8%) patients in the EC group only. Childbirth was reported in 13 (23.2%) women: 8 (29.6%) with AEH and 5 (17.2%) with EC. Two (3.6%) women were in the second trimester of pregnancy, and 17 (30.4%) women had an early pregnancy loss; 7 (25.9%) of them had AEH, and 10 (34.5%) had EC. The positive response rate was 90.2% at 6 months: 24 (100%) patients with atypical hyperplasia and 22 (81.5%) with EC. Patients with EC in combination with polycystic ovary syndrome and obesity and patients with the non-obese EC phenotype had a lower therapy efficacy.

Conclusion. LNG-IUD therapy for the conservative treatment of atypical hyperplasia and LNG-IUD therapy combined with goserelin 3.2 for early EC led to a morphological cure in most patients and can be considered for women planning pregnancy.

Keywords: atypical endometrial hyperplasia, early endometrial cancer, conservative treatment, pregnancy, childbirth, treatment outcomes

For citation: Gadzhieva LT, Pronin SM, Pavlovich SV, Kometova VV, Ashrafyan LA. Outcomes of organ-preserving treatment of atypical hyperplasia and early stage endometrial cancer in reproductive age: A prospective and retrospective study. *Gynecology*. 2023;25(2):177–182. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202219

Введение

За последнее время во всем мире отмечены рост заболеваемости раком эндометрия (РЭ), а также связанная с заболеванием смертность [1, 2]. Заболеваемость РЭ в 2020 г. составила 417 336 человек во всем мире. РЭ занимает 4-е место по частоте встречаемости злокачественных новообразований у женщин [2, 3]. Наиболее часто манифестация РЭ приходится на возраст от 65 до 75 лет [4]. Однако за последнее время резко увеличилось выявление РЭ и атипичской гиперплазии эндометрия (АГЭ) у женщин, не достигших 40 лет [5, 6].

В свете растущего интереса к сохранению фертильности при атипичской гиперплазии и начальном РЭ в федеральные клинические рекомендации Российской Федерации включены варианты гормональной терапии, применяемые для консервативного лечения [7]. Онкологический стандарт, включающий гистерэктомию с придатками, навсегда лишает женщину возможности иметь детей [8]. Выявление диагноза атипичской гиперплазии или начального РЭ у женщин репродуктивного возраста, не имеющих родов и беременностей в анамнезе, подчеркивает актуальность данной проблемы [9–11]. На сегодняшний день оптимальным вариантом лечения с наименьшим объемом побочных эффектов считается применение внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), при атипичской гиперплазии или комбинации ЛНГ-ВМС с гозерелином 3,6 – при РЭ [12–14]. Лечебный эффект высокоактивных гормональных препаратов приводит к морфологической ремиссии болезни [15], создавая тем самым репродуктивное окно для возможности спонтанной беременности или для достижения беременности посредством экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Развитие ранней онкологической патологии в условиях персонализированного подхода позволяет выделить группы пациентов для органосохраняющего лечения с последующей реализацией репродуктивной функции.

В настоящее время накопился достаточный клинический опыт в этой проблеме, который постоянно пополняется целенаправленными исследованиями.

В России у истоков органосохраняющего лечения стояли Я.В. Бохман и Н.И. Шуваева [15, 16].

До настоящего времени, как правило, не учитывались последствия воздействия супрессивной гормонотерапии на состояние эндометрия, что становилось причиной последующей, не всегда результативной реализации репродуктивной функции.

Целью исследования явилась оценка эффективности ЛНГ-ВМС в терапии атипичской гиперплазии, а также комбинированного применения ЛНГ-ВМС в сочетании с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (депо-форма гозерелин – 3,6 мг) при лечении высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия Ia стадии у женщин, желающих реализовать детородную функцию, а также оценка репродуктивных исходов после проведенного лечения у этих женщин.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе отделения инновационной онкологии и гинекологии Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» с января 2018 по март 2022 г. и включало 56 пациенток с атипичской гиперплазией и ранним РЭ в репродуктивном возрасте, заинтересованных в сохранении фертильности. Пациентки с диагнозом АГЭ получали ЛНГ-ВМС, пациентки с диагнозом РЭ Ia стадии получали терапию

ЛНГ-ВМС и гозерелин 3,6 мг. Пациенток включали в исследование, если при первичной гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием обнаруживалась АГЭ или эндометриоидная аденокарцинома эндометрия низкой степени злокачественности, а также если отсутствовала терапия, предшествовавшая старту исследования. Главным критерием включения являлось желание реализовать репродуктивную функцию. Перед планированием лечения всем пациенткам выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза и/или магнитно-резонансную томографию органов малого таза с целью исключения инвазивного процесса. Анамнестические и клинические данные, а также задокументированные результаты предшествовавших патологоанатомических исследований собраны из электронной медицинской карты. Оценивались возраст, индекс массы тела (ИМТ), гинекологический анамнез, паритет. В рамках мониторинга эффективности терапии проводилась биопсия эндометрия каждые 3 мес (+/- 3 мес) в течение первого года. Затем следовало продолжительное наблюдение каждые 3–6 мес. При отсутствии эффекта от проводимого консервативного лечения, а также при прогрессировании заболевания выполнялась радикальная операция в объеме экстирпации матки с придатками. Первичной конечной точкой являлась оценка ответа на гормональную терапию спустя 6 мес. Этот период выбран на основе действующих клинических рекомендаций РФ по раку тела матки [7]. Вторичной конечной точкой стал результат по реализации детородной функции. Анализировался общий период наблюдения/лечения (в месяцах), а также определялся исход лечения на момент окончания данного исследования (ремиссия, прогрессирование, рецидив).

При исследовании биопсийного материала из полости матки производилась оценка патоморфологического ответа АГЭ или РЭ на гормональное лечение.

Полный патоморфологический регресс атипичской гиперплазии или эндометриоидной аденокарциномы характеризовался наличием гормональной атрофии всех эндометриальных желез и децидуоподобной реакцией стромы и/или наличием комплексов типичной железистой гиперплазии.

Частичный ответ при АГЭ определялся дистрофией атипичских клеток с уменьшением их количества, при РЭ – наличием атипичских эндометриальных комплексов.

Стабильный статус АГЭ или эндометриоидного рака наблюдался при наличии комплексов атипичской эндометриальной гиперплазии или остаточных комплексов карциномы той же степени злокачественности.

Прогрессирование заболевания отмечалось при верификации комплексов аденокарциномы при первичном диагнозе атипичской железистой гиперплазии либо при снижении степени дифференцировки рака в случаях диагностики высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы в первичном биопсийном материале.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v26. При распределении, отличном от нормального, данные описывались при помощи медианы и интерквартильного интервала Ме (Q1; Q3), при оценке различий количественных переменных использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При анализе номинальных переменных данные представлялись в виде абсолютных значений и процентов (%) применялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. При анализе номинальных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациенток с АГЭ и РЭ Ia стадии

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with atypical endometrial hyperplasia (AEH) and stage Ia endometrial cancer (EC)

		АГЭ		РЭ		p
		абс.	%	абс.	%	
Возрастные периоды	До 25	0	0,0	1	3,4	0,58
	26–35	13	48,1	17	58,6	
	36–45	12	44,4	10	34,5	
	Более 46	2	7,4	1	3,4	
Фенотип	Без ожирения	15	55,6	7	24,1	0,07
	Ожирение	3	11,1	4	13,8	
	ПНЯ	4	14,8	3	10,3	
	СПКЯ	2	7,4	3	10,3	
	СПКЯ + ожирение	3	11,1	12	41,4	
Роды в анамнезе	Нет	19	70,4	24	82,8	0,435
	Есть	8	29,6	5	17,2	
Хронический эндометрит	Нет	23	85,2	24	82,8	1,000
	Есть	4	14,8	5	17,2	
Снижение овариального резерва	Нет	20	74,1	24	82,8	0,642
	Есть	7	25,9	5	17,2	
Эндометриоз распространенный	Нет	21	77,8	17	58,6	0,212
	Есть	6	22,2	12	41,4	
Операции на яичниках	Нет	27	100,0	19	65,5	0,003
	Есть	0	0,0	10	34,5	

Примечание. ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников.

Результаты

За период исследования обратились 147 пациенток с диагнозом РЭ Ia стадии, низкой степени злокачественности и АГЭ в репродуктивном возрасте с целью сохранения фертильности. Только 56 пациенток соответствовали критериям текущего исследования, 91 женщина не включена в исследование. Основными критериями не включения стали использование других схем гормональной терапии по сохранению фертильности, установка ЛНГ-ВМС после того, как у пациентки разрешилась атипичская гиперплазия или РЭ в результате терапии другими препаратами прогестерона, либо наличие РЭ или АГЭ на фоне приема тамоксифена по поводу рака молочной железы. Не выявлено никаких существенных различий в исходных характеристиках включенных и исключенных пациенток. Период наблюдения за пациентками с АГЭ составил 34 (20; 46) мес, при РЭ – 24 (18; 43) мес ($p=0,538$). Среди 56 пролеченных пациенток не отмечено ни одного случая осложнения, связанного с установкой ЛНГ-ВМС, или постинъекционного осложнения после гозерелина 3,6 мг, а также серьезных нежелательных побочных реакций, задокументированных в медицинской карте. Демографические и клинические характеристики популяций пациенток представлены в табл. 1.

Медиана ИМТ при АГЭ составила 23 (21; 32) кг/м²; при РЭ – 27 (21; 33) кг/м² ($p=0,253$). Средний возраст при АГЭ составил 36 (34; 41) лет, при РЭ – 34 (30; 38) года ($p=0,056$).

Пациентками подписано добровольное согласие на органосохраняющее лечение.

Таблица 2. Исходы органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ Ia стадии на 3 и 6-й месяцы**Table 2. Outcomes of organ-preserving treatment AEH and stage Ia EC at 3 and 6 months**

Периоды наблюдения	Результат лечения	АГЭ		РЭ		p
		абс.	%	абс.	%	
На 3-й месяц	Полный ответ	17	100	11	61,1	0,02
	Частичный ответ	0	0,0	4	22,2	
	Стабильный статус	0	0,0	3	16,7	
	Прогрессирование	0	0,0	0	0,0	
На 6-й месяц	Полный ответ	22	91,7	20	74,1	0,09
	Частичный ответ	2	8,3	2	7,4	
	Стабильный статус	0	0,0	5	18,5	
	Прогрессирование	0	0,0	0	0,0	

Таблица 3. Клинические характеристики пациенток, ответивших и не ответивших на 6-месячный курс лечения**Table 3. Clinical characteristics of responders and non-responders after a 6-month treatment**

Клинические данные	Отвечившие на лечение (n=46)	Не ответившие на лечение (n=5)	p
Возраст (медиана, интерквартильный размах), годы	36 (32; 41)	31 (29; 34)	0,05
ИМТ (медиана, интерквартильный размах), кг/м ²	24 (21; 32)	33 (30; 36)	0,15
Роды в анамнезе, абс. (%)			
Нет	34 (73,9)	5 (100)	0,19
Есть	12 (26,1)	0 (0,0)	
Клинический фенотип, абс. (%)			
АГЭ + ожирение	2 (4,3)	0 (0,0)	0,46
АГЭ+ПНЯ	4 (8,7)	0 (0,0)	
АГЭ+СПКЯ	2 (4,3)	0 (0,0)	
АГЭ+СПКЯ + ожирение	3 (6,5)	0 (0,0)	
АГЭ без ожирения	13 (28,3)	0 (0,0)	
РЭ + ожирение	3 (6,5)	0 (0,0)	
РЭ+ПНЯ	2 (4,3)	0 (0,0)	
РЭ+СПКЯ	3 (6,5)	0 (0,0)	
РЭ+СПКЯ + ожирение	8 (17,4)	4 (80,0)	
РЭ без ожирения	6 (13,0)	1 (20,0)	

В результате гормонального лечения 56 женщин оценка первичной конечной точки (к 6 мес) проводилась у 51 пациентки. Среди поддающихся оценке 51 женщины 46 (90,2%) ответили на лечение, 24 (100%) – при АГЭ, 22 (81,5%) – при РЭ.

При АГЭ полный эффект на 3-й месяц лечения отмечен у всех пациенток, на 6-й – у 22 (91,7%). Частичный эффект выявлен у 2 (8,3%) на 6-м месяце соответственно. Отсутствия эффекта или прогрессирования заболевания в группе АГЭ не обнаружено.

При РЭ Ia стадии полный эффект достигнут у 11 (61,1%) пациенток, завершивших 3-месячный курс гормонотерапии, и у 20 (74,1%) – спустя 6 мес. Частичный ответ продемонстрировали 4 (22,2%) пациентки на 3-й месяц лечения и 2 (7,4%) – на 6-й. Стабильный статус заболевания наблюдался у 3 (16,7%) на 3-й месяц лечения, и у 5 (18,5%) – на 6-й. Прогрессирования заболевания не зарегистрировано за эти периоды. Исходы органосохраняющего лечения представлены в табл. 2.

Таблица 4. Репродуктивные исходы органосохраняющего лечения АГЭ и РЭ Ia стадии**Table 4. Reproductive outcomes of organ-preserving treatment for AEH and stage Ia EC**

Репродуктивные исходы	АГЭ		РЭ		p
	абс.	%	абс.	%	
Прогрессирующая беременность	1	3,7	1	3,4	0,506
Не планируют беременность	11	40,7	13	44,8	
Неразвивающаяся беременность	7	25,9	10	34,5	
Роды	8	29,6	5	17,2	
ЭКО	10	62,5	12	75,0	0,703
Самопроизвольно наступившая беременность	6	37,5	4	25,0	

Всего в результате лечения полный эффект имели 42 (82,4%) пациентки, частичный эффект – 4 (7,8%), отсутствие эффекта от терапии наблюдалось у 5 (18,5%), прогрессирования заболевания не отмечено ни в одной из групп.

Четырем (7,8%) пациенткам с частичным ответом на 6-й месяц лечения, 2 из которых имели АГЭ (8,3%) и 2 – РЭ (7,4%), продолжена терапия до 12-го месяца. К 12-му месяцу у 2 женщин отмечено прогрессирование, в одном случае – АГЭ, во втором – РЭ. Этим пациенткам выполнена радикальная операция. У оставшихся 2 пациенток, имевших АГЭ в одном случае и РЭ – во втором, разрешилось заболевание на 9-й месяц, в настоящее время пациентки находятся в ремиссии.

Пациенткам, не ответившим на лечение спустя 6 мес, – 5 (9,8%) человек – изменена схема гормонотерапии, 2 ответили и в настоящее время находятся в ремиссии, 1 пациентка кардинально изменила образ жизни, похудела на 20 кг, в настоящее время по результатам последнего гистологического исследования – эндометрий без патологических изменений. У 2 на протяжении 12 мес отсутствовали признаки патоморфологических изменений и лечение завершено радикальной операцией. По результатам патологоанатомического заключения выявлена высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома эндометрия без инвазии в миометрий.

Средний возраст женщин сопоставим в двух группах: 31 (29;34) и 36 (32; 41) соответственно ($p=0,05$), табл. 3. Пациентки, не ответившие на лечение, имели более высокий ИМТ – 33 (30; 36) кг/м² – по сравнению с ответившими – 24 (21; 32) кг/м², однако статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,15$). Обращало на себя внимание отсутствие родов в анамнезе у пациенток, не ответивших на лечение, против 12 (26,1) ответивших ($p=0,19$).

Женщины, не ответившие на лечение, имели фенотип РЭ в сочетании с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и ожирением в 4 (80%) случаях и в 1 (20%) случае РЭ без ожирения, однако статистически значимой разницы не получено, возможно, проблема в количестве наблюдений.

Органосохраняющее лечение завершилось рождением ребенка у 13 (23,2%) женщин, среди которых 8 (29,6%) имели АГЭ и 5 (17,2%) – РЭ, 2 (3,6%) женщины находились во II триместре беременности, а у 17 (30,3%) пациенток, 7 (25,9%) из которых имели АГЭ и 10 (34,5%) – РЭ, наблюдались потери беременности на ранних сроках после программ ЭКО (табл. 4).

Пять (9%) пациенток прекратили лечение после 3 мес, 3 из них имели АГЭ, 2 – РЭ; 4 (7%) из них удалось забеременеть и родить здорового ребенка, а у 1 (1,8%) произошла неудачная попытка ЭКО по причине плохого качества полученных женских и мужских половых клеток.

Пациенткам, не планирующим беременность после 6 мес лечения, продолжена терапия ЛНГ-ВМС в монорежиме длительно.

Обсуждение

В целом примененная нами дифференцированная терапия для лечения АГЭ и РЭ низкой степени злокачественности позволила достичь ответа в 90,2% случаев.

Системная терапия прогестероном является признанным консервативным методом лечения атипической гиперплазии и РЭ низкой степени злокачественности. Однако выраженные атрофические изменения в эндометрии, наблюдаемые после использования препаратов системного прогестерона, не подходят для пациентов репродуктивного возраста, заинтересованных в реализации детородной функции. Принимая во внимание многообразие клинических вариаций предрака и РЭ, остается открытым вопрос оптимального подбора лекарственного средства, его дозировки, длительности терапии и комбинации препаратов для каждой конкретной женщины в определенный период ее жизни.

Мы предположили, что повышенный ИМТ и наличие СПКЯ могут быть связаны с худшим ответом на терапию при атипической гиперплазии и высокодифференцированным РЭ Ia стадии. И мы обнаружили, что из 5 (8,9%) пациенток, имевших прогрессирование к итогам текущего исследования, 3 имели клинический фенотип АГЭ или РЭ в сочетании с СПКЯ и ожирением, а 2 – фенотип АГЭ или РЭ без ожирения. Также у 2 (3,6%) пациенток, имевших стабильный статус заболевания, отмечен фенотип РЭ в сочетании с СПКЯ и ожирением. Рецидив имели 3 (5,4%), 2 из которых – с фенотипом РЭ в сочетании с СПКЯ и ожирением, и 1 пациентка – в связи с отменой терапии по завершении 3-месячного лечения с фенотипом АГЭ без ожирения. Однако 8 (17,4%) пациенток, имевших фенотип РЭ в сочетании с СПКЯ и ожирением, ответили на терапию в первые 6 мес. Таким образом, определяется клиническая гетерогенность первого патогенетического варианта, а точнее фенотипа АГЭ или РЭ, в сочетании с СПКЯ и ожирением. Результаты исследования показали: как в группе АГЭ, так и в группе РЭ имеет место высокий процент неразвивающейся беременности, что, по-видимому, может быть связано как с возможным нарушением гормональной регуляции во время беременности, так и с существенным воздействием проводимой терапии на эндометрий. Интересным фактом явилось то, что из 5 (9%) женщин, завершивших гормональное лечение на 3-й месяц, 4 (7%) родили ребенка, а причиной «неудачи» у 1 (1,8%) оказалось плохое качество полученных женских и мужских половых клеток. При этом 16 (31,4%) женщин, окончивших 6-месячный курс гормонотерапии, имели потери беременности на ранних сроках. Таким образом, мы предположили, что имеется когорта пациенток, для которых 6-месячный курс гормонотерапии может негативно влиять на рецептивность эндометрия и в последующем – на имплантацию. При лечении АГЭ выявлена статистически значимая разница достижения полного эффекта на 3-й месяц лечения ($p=0,02$). Также отмечено, что более чем у 30,0% пациенток в группе РЭ в анамнезе – операции на яичниках, в то время как у пациенток с АГЭ таковые отсутствовали. Распространенный наружный генитальный эндометриоз встречался у больных РЭ в 41,4% случаев, что значительно выше, чем в популяции. В настоящее время увеличивается количество исследований, подтверждающих эффективность органосохраняющего лечения АГЭ и высокодифференцированной эндометриоидной аденокарцино-

мы эндометрия. В последующем такая тенденция позволит увеличить количество наблюдений для формирования полного и окончательного заключения по данной теме.

Заключение

Применение ЛНГ-ВМС в монорежиме при АГЭ позволило достичь полного эффекта на 3-й месяц в 100% наблюдений, а на 6-й месяц – в 91,7% случаев, прогрессирования заболевания и отсутствия эффекта от лечения не зарегистрировано. Применение ЛНГ-ВМС в сочетании с аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона (депо-форма гозерелин – 3,6 мг) при РЭ Ia стадии позволило достичь полного ответа в 61,1% наблюдений на 3-й месяц лечения и 74,1% – на 6-й месяц. На 3 и 6-й месяцы лечения прогрессирования РЭ не выявлено. Пациентки с АГЭ имели чаще всего фенотип АГЭ без ожирения (55,6%). Большинство больных РЭ имели фенотип РЭ + СПКЯ + ожирение (41,4%).

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); протокол №16-19 от 04.12.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); protocol №16-19 dated 04.12.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

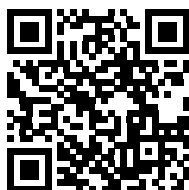
Литература/References

1. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer*. 2020;126(10):2225-49.
2. Kurman RJ, Kaminski PE, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12.

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-9.
4. Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387(10023):1094-108.
5. Pellerin GP, Finan MA. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1640-4.
6. Fujiwara H, Ogawa S, Motoyama M, et al. Frequency and characteristics of endometrial carcinoma and atypical hyperplasia detected on routine infertility investigations in young women: a report of six cases. *Hum Reprod.* 2009;24(5):1045-50.
7. Клинические рекомендации «Рак тела матки и саркомы матки». М., 2021 [Klinicheskie rekomendatsii "Rak tela матки i sarkomy матки". Moscow, 2021 (in Russian)].
8. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366(9484):491-505.
9. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):575-80.
10. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531-43.
11. Soisson AP, Soper JT, Berchuck A, et al. Radical hysterectomy in obese women. *Obstet Gynecol.* 1992;80(6):940-3.
12. Пронин С.М., Новикова О.В., Андреева Ю.Ю. Применение рилизинг-систем и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении атипической гиперплазии и начального рака эндометрия. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2013;1:40-3 [Pronin SM, Novikova OV, Andreeva YuYu. The use of releasing systems and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *PA Herzen Journal of Oncology.* 2013;1:40-3 (in Russian)].
13. Новикова О.В. Авасова Ч.А. Новикова Е.Г., и др. Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности. *Онкогинекология.* 2019;1(29):36-45 [Novikova OV, Avasova ChA, Novikova EG, et al. New variant of hormonal treatment for atypical endometrial hyperplasia and an early endometrial cancer with fertility preservation. *Oncoginekologiya.* 2019;1(29):36-45 (in Russian)].
14. Minig L, Franchi D, Boveri S, et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol.* 2011;22(3):643-9.
15. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев, 1972 [Bokhman IaV. Rak tela матки. Kishinev, 1972 (in Russian)].
16. Ранняя онкологическая патология. Под ред. Б.Е. Петерсона, В.И. Чиссова. М., 1985 [Ranniaia onkologicheskaiia patologiia. Pod red. BE Petersona, VI Chissova. Moscow, 1985 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Клиническая характеристика и конфаундеры заболевания новой коронавирусной инфекцией у беременных низкой степени риска: анализ 3 лет пандемии

Т.Е. Белокриницкая[✉], Н.И. Фролова, К.А. Каргина, Е.А. Шаметова, М.И. Чупрова, К.А. Родионова
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

Аннотация

Обоснование. В течение 3 лет пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) молодые женщины низкой степени инфекционного риска вносили определенный вклад в формирование показателей тяжелой материнской заболеваемости и смертности от COVID-19.

Цель. Установить факторы риска заболеваемости и дать клиническую оценку COVID-19 в периоды эпидемических вспышек 2020, 2021, 2022 г. у беременных низкой степени инфекционного риска.

Материалы и методы. Исследование проведено в 3 группах беременных с клинически манифестной и лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2: 163 беременных, заболевших в первую волну эпидемии, в октябре–декабре 2020 г.; 158 – во второй и третий эпидемические подъемы, в июле и октябре 2021 г.; 160 – в четвертую эпидемическую волну, в январе–феврале 2022 г. Группы сравнения составили по 100 беременных женщин, не заболевших в аналогичные периоды пандемии. Пациентки всех групп находились в III триместре гестации, сопоставимы по возрасту (18–35 лет), социальному статусу, паритету, индексу массы тела, не имели известных факторов риска COVID-19.

Результаты. Железодефицитная анемия, табакокурение, принадлежность к восточно-азиатской этнической группе проявили устойчивую ассоциативную связь с заболеваемостью COVID-19 беременных низкой степени риска. В первый год пандемии (штаммы нулевой и Альфа) в клинической картине НКИ преобладали снижение обоняния и/или вкуса (87,7%), сонливость (68,7%), одышка даже при легкой степени поражения легких (68,1%). Эпидемии второго года пандемии COVID-19 (штамм Дельта) характеризовались более тяжелым течением заболевания, чем в первый год: чаще зарегистрированы лихорадка выше 38°C (19,6% vs 7,4%; $p\chi^2=0,006$), пневмонии при исследовании с помощью компьютерной томографии – КТ (61,4% vs 21,4%; $p\chi^2<0,001$), тяжелые степени поражения легких (КТ-3: 11,4% vs 4,9%; $p\chi^2=0,040$; КТ-4: 0 vs 6,3%; $p\chi^2<0,05$), госпитализации в реанимационные отделения (11,4% vs 6,4%; $p\chi^2=0,041$); появились случаи проведения инвазивной искусственной вентиляции легких (1,89% vs 0; $p\chi^2=0,118$) и летальные исходы (0,63% vs 0; $p\chi^2=0,492$). В эпидемию третьего года пандемии (штамм Омикрон) клиника COVID-19 у беременных приобрела характер сезонной острой респираторной вирусной инфекции: преобладающими симптомами стали насморк (66,7%) и кашель (54,4%), случаи развития пневмоний единичны (3,8%).

Заключение. Железодефицитная анемия, табакокурение, принадлежность к восточно-азиатской этнической группе являются конфаундерами заболевания COVID-19 у беременных, не имеющих известных факторов инфекционного риска. В отличие от эпидемий первого и третьего года пандемии с доминирующими штаммами нулевым, Альфа, Омикрон эпидемические вспышки второго года COVID-19, вызванные штаммом Дельта, характеризовались наиболее тяжелым течением заболевания, высокой частотой пневмоний и наличием летальных исходов даже у пациенток низкого риска.

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

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Чупрова М.И., Родионова К.А. Клиническая характеристика и конфаундеры заболевания новой коронавирусной инфекцией у беременных низкой степени риска: анализ 3 лет пандемии. Гинекология. 2023;25(2):183–188. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202240

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Возникновение первого в мире очага эпидемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) в 2019 г. в г. Ухань провинции Хубей Китая вызвано новым вирусным патогеном – нулевым (уханьским) штаммом вируса SARS-CoV-2 – коронавирусом 2 острого респираторного син-

дрома (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Угроза распространения COVID-19 сохраняется по настоящее время, и все население планеты, включая беременных женщин, рожениц и родильниц, живет в условиях возникающих новых волн пандемии [1, 2]. По данным системы мониторинга

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Каргина Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. ORCID: 0000-0002-8817-6072

Шаметова Евгения Александровна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА.
E-mail: solnce181190@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2205-2384

Чупрова Мария Игоревна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. ORCID: 0000-0002-4342-7456

Родионова Кристина Александровна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. ORCID: 0000-0002-9844-3760

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

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

Kristina A. Kargina – Assistant, Chita State Medical Academy.
ORCID: 0000-0002-8817-6072

Evgeniya A. Shametova – Assistant, Chita State Medical Academy.
E-mail: solnce181190@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2205-2384

Mariya I. Chuprova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy.
ORCID: 0000-0002-4342-7456

Kristina A. Rodionova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy.
ORCID: 0000-0002-9844-3760

Clinical characteristics and confounders of the new coronavirus infection in low-risk pregnant women: an analysis of three years of the pandemic: A cross sectional study

Tatiana E. Belokrinitskaya✉, Nataly I. Frolova, Kristina A. Kargina, Evgeniya A. Shametova, Mariya I. Chuprova, Kristina A. Rodionova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Background. During the three years of the new coronavirus infection (NCI) pandemic, young women of low infectious risk made a certain contribution to the severe maternal morbidity and mortality from COVID-19.

Aim. To establish risk factors for morbidity and give a clinical assessment of COVID-19 during epidemic outbreaks in 2020, 2021, and 2022 in low-risk pregnant women.

Materials and methods. The study included three groups of pregnant women with clinically manifested and laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection: 163 pregnant women who became ill in the first wave of the epidemic in October–December 2020, 158 in the second and third epidemic wave in July and October 2021, and 160 in the fourth epidemic wave in January–February 2022. Each comparison group included 100 pregnant women who did not become ill during the same periods of the pandemic. Patients of all groups were in the III trimester of gestation, comparable in age (18–35 years), social status, parity, and body mass index, and had no known risk factors for COVID-19. **Results.** Iron-deficiency anemia, tobacco smoking, and belonging to the East Asian ethnic group showed a stable association with the incidence of COVID-19 in low-risk pregnant women. In the first year of the pandemic (strains zero and Alpha), the clinical presentation of NCI was dominated by a loss of smell and/or taste (87.7%), drowsiness (68.7%), and dyspnea even with a mild degree of lung damage (68.1%). The epidemics of the second year of the COVID-19 pandemic (Delta strain) were characterized by a more severe course of the disease than in the first year: fever was more often reported above 38°C (19.6% vs 7.4%; $p\chi^2=0.006$), pneumonia confirmed by computed tomography (61.4% vs 21.4%; $p\chi^2<0.001$), severe lung damage (CT-3: 11.4% vs 4.9%; $p\chi^2=0.040$; CT-4: 0 vs 6.3%; $p\chi^2<0.05$), intensive care unit admission (11.4% vs 6.4%; $p\chi^2=0.041$); there were cases of invasive mechanical ventilation (1.89% vs 0; $p\chi^2=0.118$) and deaths (0.63% vs 0; $p\chi^2=0.492$). In the epidemic of the third year of the pandemic (Omicron strain), the COVID-19 clinical presentation was similar to seasonal acute respiratory viral infection: the predominant symptoms included runny nose (66.7%) and cough (54.4%); pneumonia was rare (3.8%).

Conclusion. Iron deficiency anemia, tobacco smoking, and belonging to the East Asian ethnic group are confounders of COVID-19 disease in pregnant women without known infectious risk factors. Unlike the epidemics of the first and third year of the pandemic with dominant zero, Alpha, and Omicron strains, epidemic outbreaks of the second year of COVID-19 caused by the Delta strain were characterized by the most severe disease course, a high rate of pneumonia and deaths even in low-risk patients.

Keywords: COVID-19, pregnancy, clinical picture, pneumonia, risk factors

For citation: Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Kargina KA, Shametova EA, Chuprova MI, Rodionova KA. Clinical characteristics and confounders of the new coronavirus infection in low-risk pregnant women: an analysis of three years of the pandemic: A cross sectional study. *Gynecology*. 2023;25(2):183–188. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202240

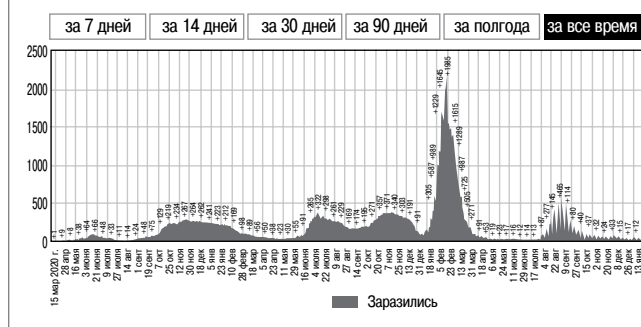
заболеваемости COVID-19 населения России в целом и Забайкальского края в частности (является территорией нашего исследования), за 2020–2022 гг. зарегистрировано четыре отчетливых эпидемических волны, которые отличались друг от друга скоростью распространения инфекции, уровнями заболеваемости и летальности в популяции [2, 3] (рис. 1).

Различия в уровне заболеваемости и клиническом течении НКИ во время эпидемических вспышек во многом обусловлены тем, какой из штаммов SARS-CoV-2 преобладал в конкретной популяции. Многочисленные точечные мутации в спайковом белке в процессе пандемии привели к появлению новых вариантов SARS-CoV-2, отличных от нулевого (уханьского). За 3 года эпидемии частота таких мутаций в целом увеличилась на 10–92%, а скорость эволюции вариантов составила 23,7 замещения на участок в год [4], что требует пристального внимания к меняющимся симптомам заболевания с целью своевременной диагностики, лечения и профилактики.

Эксперты Всемирной организации здравоохранения предложили унифицировать обозначение групп вариантов вируса и обозначать их буквами греческого алфавита (альфа, бета, гамма, дельта и т.д.), а в зависимости от их биологических свойств (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител) выделять варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC – variant of concern), и варианты, вызывающие интерес (VOI – variant of interest) [5]. К штаммам, вызывающим опасения, отнесены пять (Альфа, Бета, Гамма, Дельта, Омикрон), и хорошо изучены их геномная характеристика, эволюция и трансмиссия [4]. Британский штамм вируса (Альфа) зарегистрирован осенью 2020 г. в Англии. Южноафриканский штамм (Бета) впервые выявлен в ЮАР в декабре 2020 г. и характеризуется высокой контаги-

Рис. 1. Статистика заражений коронавирусом COVID-19 в Забайкальском крае по данным [3]

Fig. 1. Statistics of COVID-19 coronavirus infections in Zabaikalskiy Region [3].



озностью и устойчивостью к действию лекарств. Бразильскому штамму коронавируса (Гамма), идентифицированному в начале 2021 г., присущи высокая контагиозность, стойкость к иммунным антителам, способность вызывать заболевание у молодых людей, беременных [6]. Индийский штамм коронавируса (Дельта) стал доминирующим вариантом с мая 2021 г. Он распространялся быстрее на 60% и оказался более контагиозен, чем Альфа-вариант, а вызванное им заболевание протекало значительно тяжелее [7]. Зарегистрированный в ноябре 2021 г. штамм Омикрон привел к изменению траектории пандемии: потенциал заражения населения стал максимальным за весь период пандемии, что привело к наибольшему числу одновременно заболевших пациентов, однако при этом заболевание протекало легче [8].

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных клинических симптомов НКИ COVID-19 у беременных в эпидемические подъемы заболеваемости 2020, 2021 и 2022 г.**Table 1. Comparative characteristic of main clinical symptoms of COVID-19 in pregnant women in epidemic waves of 2020, 2021 and 2022**

Симптомы, абс. (%)	Год (число пациенток)					
	2020 (n=163)	2021 (n=158)	2022 (n=160)	2020 vs 2021	2021 vs 2022	2020 vs 2022
				χ^2_{1, p_1}	χ^2_{2, p_2}	χ^2_{3, p_3}
Потеря обоняния и/или вкуса	143 (87,7)	25 (15,8)	5 (3,1)	95,7; <0,001	15,0; <0,001	222,5; <0,001
Сонливость	112 (68,7)	23 (14,6)	16 (10,0)	39,6; <0,001	1,5; 0,216	110,6; <0,001
Одышка	111 (68,1)	60 (38,0)	4 (2,5)	29,3; <0,001	62,2; <0,001	145,5; <0,001
Слабость	113 (69,3)	97 (61,3)	78 (48,8)	0,6; 0,469	5,1; 0,024*	11,6; <0,001*
Головная боль	68 (41,7)	56 (35,4)	19 (11,9)	1,7; 0,254	34,4; <0,001*	24,5; <0,001*
Боли в суставах	48 (29,4)	16 (10,1)	3 (1,9)	17,8; <0,001*	9,6; 0,002*	44,5; <0,001*
Боли в мышцах	27 (16,5)	60 (39,30)	10 (6,3)	20,7; <0,001*	46,6; <0,001*	7,9; 0,005*
Лихорадка выше 38°C	12 (7,4)	31 (19,6)	22 (13,8)	8,0; 0,006*	2,0; 0,161	3,9; 0,050*
Кашель	63 (38,7)	111 (70,3)	87 (54,4)	26,1; <0,001*	8,5; 0,004*	9,4; 0,003*
Боли в горле	6 (3,7)	58 (36,7)	60 (37,5)	28,9; <0,001*	0,02; 0,884	58,7; <0,001*
Ринорея	6 (3,7)	73 (46,2)	107 (66,7)	78,2; <0,001*	13,8; <0,001*	145,4; <0,001*
Тошнота и рвота	5 (3,2)	11 (7,0)	1 (0,6)	2,6; 0,129	8,8; 0,004*	2,5; 0,113
Диарея	5 (3,2)	8 (4,9)	3 (1,9)	0,6; 0,574	2,4; 0,120	0,4; 0,519

Здесь и далее в табл. 2: *различия между группами статистически значимы.

С момента начала пандемии COVID-19 большое внимание исследователей уделяется факторам риска, которые обуславливают повышенную восприимчивость к инфицированию, неблагоприятному течению и исходам заболевания [5]. Сведения статистики разных стран и многочисленные научные публикации свидетельствуют о беспрецедентном росте показателя материнской смертности, связанного с НКИ у беременных [9–11]. Зарубежными и российскими экспертами определены группы риска среди беременных, рожениц и родильниц, которые подвержены тяжелому течению COVID-19 и неблагоприятным исходам: женщины в возрасте старше 35 лет, с избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией [12, 13].

Однако исследователями разных стран показано, что в течение 3 лет пандемии COVID-19 существенный вклад в формирование показателей тяжелой заболеваемости матерей и материнской летальности вносили молодые женщины, не имеющие известных факторов риска и коморбидной патологии [14–16].

Цель исследования – установить факторы риска заболеваемости и дать клиническую оценку COVID-19 в периоды эпидемических вспышек 2020, 2021, 2022 г. у беременных низкой степени инфекционного риска.

Материалы и методы

Кросс-секционные исследования проведены в г. Чита Забайкальского края в периоды эпидемических подъемов заболеваемости COVID-19 в 2020, 2021, 2022 г. Критериями включения стали беременные, заболевшие COVID-19 в III триместре гестации и не имевшие известных факторов риска НКИ, т.е. в возрасте моложе 35 лет, без избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии. У всех пациенток вирус SARS-CoV-2 идентифицирован методом полимеразной цепной реакции в назофарингеальном материале [9]. В 1-ю группу вошли 163 беременных, перенесшие НКИ в первую волну эпидемии (см. рис. 1) в октябре–декабре 2020 г. (доминирующие штаммы – нулевой, или уханьский, и Альфа). Вторую группу составили 158 заболевших COVID-19 во второй и третий эпидемические подъемы в июле и октябре 2021 г. (штамм Дельта). В 3-ю группу включены 160 матерей с НКИ, выяв-

ленной в четвертую эпидемическую волну, в январе–феврале 2022 г. (штамм Омикрон). Из числа беременных женщин, не заболевших в аналогичные периоды пандемии 2020, 2021, 2022 г., сформированы 3 группы сравнения (по 100 человек в каждой) для установления факторов риска заболеваемости COVID-19. Пациентки всех групп сопоставимы по возрасту (18–35 лет), социальному статусу, паритету, индексу массы тела, не имели в анамнезе и в настоящем ВИЧ-инфекции, туберкулеза, тяжелой соматической патологии.

Средний возраст беременных в сравниваемых группах не имел статистически значимых различий и составил в 2020 г. $28,3 \pm 3,8$ года у заболевших и $31,4 \pm 2,6$ года – среди незаболевших ($p > 0,05$); в 2021 г. – $29,6 \pm 3,5$ и $30,3 \pm 2,9$ года соответственно ($p > 0,05$); в 2022 г. – $30,2 \pm 2,7$ и $29,9 \pm 3,3$ года соответственно ($p > 0,05$).

Для формирования базы данных разработана специальная анкета, содержащая информацию о социальных, медико-биологических, клинических характеристиках беременных, для заполнения которой использовали первичную медицинскую документацию (индивидуальная карта беременной – форма №111/у, история болезни – форма №003/у, история родов – форма №096/у-20) и проводили дополнительный опрос беременных.

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

Результаты

При анализе медико-социальных факторов выявлены устойчивые конфаундеры, которые продемонстрировали статистически значимые ассоциативные связи с заболеваемостью COVID-19 у беременных низкой степени инфекционного риска во все три исследуемых эпидемических периода. Факторы риска заболеваемости НКИ в 2020 г.: железодефицитная анемия – ЖДА (Международная классифи-

Таблица 2. Течение и исход НКИ COVID-19 у беременных женщин в эпидемические подъемы заболеваемости 2020, 2021, 2022 г.
Table 2. Course and outcome of COVID-19 in pregnant woman during epidemic waves 2020, 2021, 2022 years

Показатели, абс. (%)	Беременные с COVID-19			χ^2, p_1	ОШ ₁ [95% ДИ]	χ^2, p_2	ОШ ₂ [95% ДИ]
	2020 (n=163)	2021 (n=158)	2022 (n=160)	2020 vs 2021	2020 vs 2021	2021 vs 2022	2021 vs 2022
КТ-0	128 (78,6)	61 (38,6)	154 (96,2)	52,8; $p<0,001^*$	0,17 [0,11–0,28]	58,1; $p<0,001^*$	16,14 [6,72–38,77]*
Пневмонии по КТ	35 (21,4)	97 (61,4)	6 (3,8)				
КТ-1	15 (9,2)	36 (22,8)	6 (3,8)	11,1; $p=0,001^*$	2,9 [1,52–5,57]*	25,2; $p<0,001^*$	7,57 [3,09–18,56]*
КТ-2	12 (7,4)	33 (20,9)	0	12,2; $p=0,001^*$	3,3 [1,65–6,7]*	37,3; $p<0,001^*$	–
КТ-3	8 (4,9)	18 (11,4)	0	4,7; $p=0,040^*$	2,5 [1,06–5,98]*	19,3; $p<0,001^*$	–
КТ-4	0	10 (6,3)	0	10,7; $p=0,001^*$	–	10,5; $p=0,002^*$	–
Лечение в РАО	8 (6,4)	18 (11,4)	0	4,5; $p=0,041^*$	2,5 [1,05–5,91]*	19,3; $p<0,001^*$	–
Инвазивная ИВЛ	0	3 (1,89)	0	3,1; $p=0,080$	–	3,1; $p=0,080$	–
<i>Исход для матери</i>							
Благоприятный	163 (100)	157 (99,37)	160 (100)	1,0; $p=0,492$	–	1,0; $p=0,314$	–
Летальный	0	1 (0,63)	0				

кация болезней 10-го пересмотра: D 50; ОШ 5,8 [3,0–11,4]); принадлежность к восточноазиатской этнической группе (бурятская субпопуляция; ОШ 1,8 [1,03–3,14]); табакокурение (ОШ 3,1 [1,82–5,16]). Эти закономерности сохранились и в эпидемические подъемы заболеваемости 2021 и 2022 г., лишь силы взаимосвязей несколько изменились, в целом оставшись статистически значимыми; ЖДА (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, D 50): ОШ 4,5 [2,3–8,41] и ОШ 3,8 [1,94–7,63]; принадлежность к восточноазиатской этногруппе: ОШ 2,3 [1,26–4,07] и ОШ 3,0 [1,57–5,62]; табакокурение: ОШ 2,6 [1,36–3,76] и ОШ 2,2 [1,33–3,77].

Оценка клинических симптомов НКИ COVID-19 у беременных выявила существенные различия в эпидемические подъемы заболеваемости 2020, 2021, 2022 г. (табл. 1).

В первый год эпидемии (2020 г., идентифицированы штаммы SARS CoV-2 нулевой и Альфа) у беременных женщин 18–35 лет с низкой степенью риска заболеваемости COVID-19 преобладали следующие клинические симптомы инфекции: потеря обоняния и/или вкуса (87,7%), слабость (69,3%), сонливость (68,7%), одышка (даже при поражении легких легкой степени; 68,1%), головная боль (41,7%), боли в суставах (29,4%); см. табл. 1.

Во второй–третий эпидемические подъемы заболеваемости второго года пандемии (2021 г., штамм Дельта) клиническая картина COVID-19 существенно трансформировалась: с наибольшей частотой регистрировались кашель (70,3% vs 38,7%; $p\chi^2<0,001$), насморк (46,2% vs 3,7%; $p\chi^2<0,001$), боли в горле (36,7% vs 3,7%; $p\chi^2<0,001$). В сравнении с 2020 г. чаще отмечена лихорадка выше 38°C (19,6% vs 7,4%; $p\chi^2=0,006$), значительно реже возникали потеря обоняния и/или вкуса (15,8% vs 87,7%; $p\chi^2<0,001$), сонливость (14,6% vs 68,7%; $p\chi^2<0,001$), одышка (38,0% vs 68,1%; $p\chi^2<0,001$), боли в мышцах (39,30% vs 16,5%; $p\chi^2<0,001$) и суставах (10,1% vs 29,4%; $p\chi^2<0,001$).

В четвертую эпидемическую волну третьего года пандемии НКИ (2022 г., штамм Омикрон) ведущие клинические симптомы у заболевших матерей приобрели характерные черты острого респираторного заболевания: насморк (66,7%), кашель (54,4%), боли в горле (37,5%), частота которых стала статистически значимо превышать аналогичные показатели в первый год пандемии (все $p\chi^2<0,05$). В третий год пандемического цикла вируса SARS-CoV-2 пациентки значительно реже предъявляли жалобы на потерю обоняния и/или вкуса (3,10% vs 87,7% в 2020 г. vs 15,8% в 2021 г.; $p\chi^2<0,001$); одышку (2,5% vs 68,1% в 2020 г. vs 38,0% в 2021 г.; $p\chi^2<0,001$); боли в мышцах (6,3% vs 39,3% в 2020 г. vs 16,5% в 2021 г.; $p\chi^2<0,05$).

Заболевание COVID-19 у беременных низкой степени риска наиболее часто осложнялось развитием пневмоний,

выявленных при исследовании с помощью компьютерной томографии (КТ), во второй год пандемии (2021 г., штамм SARS-CoV-2 Дельта): 21,4% vs 61,4% vs 3,8%, соответственно 2020, 2021, 2022 г. (все $p\chi^2<0,001$); табл. 2. Во второй год пандемии отмечены увеличение частоты и повышение риска тяжелого поражения легких (3–4-я степень классификации по КТ-картине [12]). В 2020 и 2022 г. при лучевом исследовании ни в одном случае не зарегистрированы картины, соответствующие КТ-4, а в 2021 г. их частота составила 6,3% (все $p\chi^2<0,05$). Во второй год пандемии возросли частота и риск развития поражения легких, ранжированное как КТ-3: 4,9% (2020 г.) vs 11,4% (2021 г.; $p\chi^2=0,040$; ОШ 2,5 [1,06–5,98]) vs 0 (2022 г.; $p\chi^2<0,001$). Более тяжелое течение COVID-19 в 2021 г. привело к увеличению числа госпитализаций беременных в отделения анестезиологии и реанимации: 11,4% (2021 г.) vs 6,4% (2020 г.; $p\chi^2=0,041$; ОШ 2,5 [1,05–5,91]).

Из трех анализируемых лет пандемии только в 2021 г. беременным женщинам без коморбидной патологии с исходно низкой степенью инфекционного риска проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких – ИВЛ (1,89%) и зарегистрирован один летальный исход (0,63%). Случай материнской летальности у своевременно госпитализированной пациентки низкой степени риска произошел на фоне молниеносного течения НКИ с генерализованными тромбозами и быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью.

Обсуждение

Проведенный нами анализ ряда медико-социальных характеристик беременных, не имеющих известных факторов риска заболеваемости COVID-19 и его тяжелого течения (возраст моложе 35 лет, избыток массы тела или ожирение, хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет) [12, 13], позволил установить дополнительные конфаундеры НКИ. На протяжении первых 3 лет (2020–2022 гг.) пандемии COVID-19 ЖДА, принадлежность к восточноазиатской этнической группе (бурятской субпопуляции) и табакокурение продемонстрировали устойчивые ассоциативные связи с заболеваемостью матерей низкой степени инфекционного риска.

ЖДА в большей степени ассоциирована с риском заболеваемости беременных COVID-19: ОШ 4,5 [2,39–8,41] (2020 г.), ОШ 6,1 [3,25–11,5] (2021 г.), ОШ 3,8 [1,94–7,63] (2022 г.). Данный факт объясняется тем, что ЖДА сопровождается иммунными нарушениями (снижением числа лимфоцитов с маркерами CD3+ и CD4+, уменьшением величины соотношения CD4+/CD8+, понижением концентрации сывороточных интерлейкина-2 и иммуноглобулина G), сте-

пень выраженности которых усугубляется по мере снижения уровня гемоглобина [17–19].

С первых лет пандемии зарубежные эксперты указывали, что ряд этнических групп (негроидная раса, некоторые этнические меньшинства) обладают повышенной предрасположенностью к инфицированию SARS-CoV-2, тяжелому течению и неблагоприятным исходам инфекционного заболевания [13, 14, 20, 21].

Наше исследование выполнено в рамках популяции Забайкальского края, основной удельный вес которой составляют русская и бурятская субпопуляции. Установлено, что принадлежность беременной к восточноазиатской этнической группе ассоциирована с повышенным риском заболеваемости НКИ COVID-19: ОШ 2,3 [1,26–4,07] (2020 г.); ОШ 3,7 [2,03–6,79] (2021 г.); ОШ 3,0 [1,57–5,62] (2022 г.). Согласно современным представлениям, при попадании в кровоток вирус SARS-CoV-2 первоначально связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 [5], экспрессия которых в тканях пробандов восточноазиатской этногруппы статистически значимо выше, что в большей степени способствует реализации многочисленных патологических влияний [22, 23].

Курение табака также отнесено нами к конфаундерам заболеваемости беременных низкой степени инфекционного риска в пандемию COVID-19: у курящих матерей риск заболеть повышен во все годы пандемии: ОШ 2,3 [1,36–3,76] (2020 г.); ОШ 1,8 [1,08–3,03] (2021 г.); ОШ 2,2 [1,33–3,77] (2022 г.). Известно, что при табакокурении образуется и поступает в организм комплекс токсичных химических веществ, таких как бензпирен, никотин, угарный газ, формальдегиды и др., которые оказывают повреждающее действие на клеточном и тканевом уровнях. Эти токсиканты крайне негативно влияют на сосудистый эндотелий, приводя к тяжелым системным нарушениям микроциркуляции и гемодинамики, включая маточно-плацентарный комплекс [24, 25]. Помимо системных эффектов табачный дым действует и локально, подавляя активность мерцательного эпителия респираторного тракта, мукоцилиарный клиренс, защитную функцию макрофагов и Т-лимфоцитов, тем самым усугубляя патогенное действие вирусов на органы дыхательной системы и создавая условия для еще большей репликации вирусных частиц [26].

Таким образом, в условиях сохраняющейся угрозы распространения НКИ ключевыми стратегиями являются профилактика заболеваемости и снижение риска неблагоприятных исходов [12, 13]. ЖДА и курение – модифицируемые факторы риска заболевания беременных COVID-19, поэтому особое внимание при прегравидарной подготовке и антенатальном уходе должно уделяться выявлению и своевременной коррекции дефицита железа и отказу от курения. Эти опции уже доказали свою эффективность в профилактике акушерских и перинатальных осложнений [19, 27], а в условиях пандемии COVID-19 могут служить дополнительными мерами, направленными на уменьшение риска инфекционного заболевания [19].

При оценке динамики ведущих клинических симптомов COVID-19 у беременных в течение 2020–2022 гг. мы установили, что потеря обоняния и/или вкуса стали самыми распространенными симптомами в первый год пандемии, когда циркулировали нулевой штамм SARS-CoV-2 и генетический вариант Альфа. Появление и распространение во второй год пандемии (2021 г.) штамма Дельта сопровождалось как у беременных, так и в общей популяции преобладанием системных проявлений инфекции, увеличением частоты развития тяжелых поражений легких, госпитализаций в реанимационно-анестезиологическое отде-

ление (РАО), проведения ИВЛ [5, 7, 13]. Подобную динамику клинических симптомов и утяжеление течения заболевания в 2021 г. отметили S. Mihajlovic и соавт. (2022 г.), C. Del Rio и соавт. (2021 г.), N. Vousden (2022 г.) [16, 28, 29].

Возникновение и быстрое распространение штамма Омикрон, который зарегистрирован в исследуемой нами группе пациенток в четвертую эпидемическую волну третьего года пандемии (2022 г., см. рис. 1), привело к трансформации заболевания в сторону более благоприятного течения: в клинике преобладали симптомы, сходные с сезонными острыми респираторными вирусными инфекциями, произошло существенное снижение числа пациентов с пневмониями, отсутствовали летальные исходы. Аналогичные закономерности отметили и другие исследователи [8].

Заключение

ЖДА, табакокурение, принадлежность к восточноазиатской этнической группе являются конфаундерами заболевания COVID-19 у беременных, не имеющих известных факторов инфекционного риска. В отличие от эпидемий первого и третьего года пандемии, с доминирующими штаммами нулевым, Альфа, Омикрон эпидемические вспышки второго года COVID-19, вызванные штаммом Дельта, характеризовались наиболее тяжелым течением заболевания, высокой частотой пневмоний и наличием летальных исходов даже у пациенток низкого риска.

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. Т.Е. Белокриницкая – написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации; Н.И. Фролова – статистическая обработка материала, написание и корректировка статьи; К.А. Каргина – набор первичного материала, формирование баз данных; Е.А. Шаметова – набор первичного материала, формирование баз данных; М.И. Чупрова – набор первичного материала, формирование баз данных; К.А. Родионова – набор первичного материала, формирование баз данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. TE Belokrinitskaya – writing the article, correcting the article, approving the final version for publication; NI Frolova – statistical data processing, writing and correcting the article; KA Kargina – collection of raw data, developing of databases; EA Shametova – collection of raw data, developing of databases; MI Chuprova – collection of raw data, developing of databases; KA Rodionova – collection of raw data, developing of databases.

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. Выступление Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по коронавирусной инфекции 2019-nCoV 11.02.2020. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Ссылка активна на 07.09.2022 [WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020.

- Available at: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Accessed: 07.09.2022 (in Russian)].
- Коронавирус. Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info/> Ссылка активна на 07.09.2022 [Coronavirus. Available at: <https://coronavirus-monitor.info/> Accessed: 07.09.2022 (in Russian)].
 - Коронавирус в Чите и Забайкальском крае. Режим доступа: <https://horoshotam.ru/rossiya/zabaikalskiy-krai/coronavirus> Ссылка активна на 07.09.2022 [Coronavirus in Chita and the Trans-Baikal Territory. Available at: <https://horoshotam.ru/rossiya/zabaikalskiy-krai/coronavirus>. Accessed: 07.09.2022 (in Russian)].
 - Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, et al. Genomic surveillance, evolution and global transmission of SARS-CoV-2 during 2019–2022. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0271074. DOI:10.1371/journal.pone.0271074
 - Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 17 (14.12.2022). Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Ссылка активна на 07.09.2022 [Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of Russia. Version 17 (14.12.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Accessed: 07.09.2022 (in Russian)].
 - Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372(6544):815–21. DOI:10.1126/science.abb2644
 - Andeweg SP, Vennema H, Veldhuijzen I, et al. Elevated risk of infection with SARS-CoV-2 Beta, Gamma, and Delta variant compared to Alpha variant in vaccinated individuals. *Sci Transl Med*. 2023;15(684):eabn4338.
 - Dyer O. COVID-19: Omicron is causing more infections but fewer hospital admissions than delta, South African data show. *BMJ*. 2021;375:n3104.
 - Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока: итоги 2 лет пандемии. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:47–54 [Belokrinitskaya TE, Artyumuk NV, Filippov OS, Frolova NI. COVID-19 in pregnant women of Siberia and the Russian Far East: 2-year results of the pandemic. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;4:47–54 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.4.47–54
 - Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9(6):e759–72. DOI:10.1016/S2214-109X(21)00079-6
 - Litman EA, Yin Y, Nelson SJ, et al. Adverse perinatal outcomes in a large United States birth cohort during the COVID-19 pandemic. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(3):100577. DOI:10.1016/j.ajogmf.2022.100577
 - Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Минздрав России. Версия 5. 28.12.2021. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf. Ссылка активна на 28.01.2022 [Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Ministry of Health of Russia. Version 5. 28.12.2021. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/052/original/BMP_preg_5.pdf. Accessed: 28.01.2022 (in Russian)].
 - Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 16: RCOG, updated Thursday 15 December 2022. Available at: <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>. Accessed: 07.09.2022
 - Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1–16. DOI:10.1002/rmv.2208
 - Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Шаповалов К.Г., и др. COVID-19 у беременных и небеременных пациенток раннего репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2021;23(3):255–9 [Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Shapovalov KG, et al. COVID-19 in pregnant and non-pregnant women of early reproductive age. *Gynecology*. 2021;23(3):255–9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.3.200882
 - Mihajlovic S, Nikolic D, Santric-Milicevic M, et al. Four Waves of the COVID-19 Pandemic: Comparison of Clinical and Pregnancy Outcomes. *Viruses*. 2022;14(12):2648. DOI:10.3390/v14122648
 - Tang YM, Chen XZ, Li GR, et al. Effects of iron deficiency anemia on immunity and infectious disease in pregnant women. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2006;35(1):79–81.
 - Garzon S, Cacciato PM, Certelli C, et al. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman Med J*. 2020;35(5):e166. DOI:10.5001/omj.2020.108
 - WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization. 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250796>. Accessed: 07.09.2022.
 - Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. DOI:10.1136/bmj.m2107
 - Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Колмакова К.А., Шаметова Е.А. Факторы риска и особенности течения COVID-19 у беременных: сравнительный анализ эпидемических вспышек 2020 и 2021 г. *Гинекология*. 2021;23(5):421–7 [Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Kolmakova KA, Shametova EA. Risk factors and features of COVID-19 course in pregnant women: a comparative analysis of epidemic outbreaks in 2020 and 2021. *Gynecology*. 2021;23(5):421–7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.5.201107
 - Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020;251(3):228–48. DOI:10.1002/path.5471
 - Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6:11. DOI:10.1038/s41421-020-0147-1
 - Abramovici A, Gandle RE, Clifton RG, et al. Prenatal vitamin C and E supplementation in smokers is associated with reduced placental abruption and preterm birth: a secondary analysis. *BJOG*. 2015;122(13):1740–7. DOI:10.1111/1471-0528.13201
 - Грызунова Е.М., Совершаева С.Л., Соловьев А.Г., и др. Состояние гемодинамики в системе «мать – плацента – плод» у курящих беременных. *Экология человека*. 2016;9:15–20 [Gryzunova EM, Sovershaeva SL, Soloviev AG, et al. Hemodynamics state in “mother-placenta-fetus” system of pregnant smokers. *Human Ecology*. 2016;9:15–20 (in Russian)]. DOI:10.33396/1728-0869-2016-9-15-20
 - Kohlhammer Y, Schwartz M, Raspe H, Schäfer T. Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(8):381–6. DOI:10.1055/s-2005-863061
 - Долгушина Н.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., и др. Нормальная беременность. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2020. Режим доступа: https://minzdravao.ru/sites/default/files/2020/1/normalnaya_beremennost.pdf. Ссылка активна на 15.03.2021 [Dolgushina NV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. Normal pregnancy. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020. Available at: https://minzdravao.ru/sites/default/files/2020/1/normalnaya_beremennost.pdf. Accessed: 15.03.2021 (in Russian)].
 - Del Rio C, Malani PN, Omer SB. Confronting the Delta variant of SARS-CoV-2, summer 2021. *JAMA*. 2021;326(11):1001–2. DOI:10.1001/jama.2021.14811
 - Vousden N, Ramakrishnan R, Bunch K, et al. Management and implications of severe COVID-19 in pregnancy in the UK: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(4):461–70. DOI:10.1111/aogs.14329

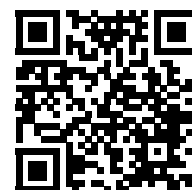
Статья поступила в редакцию /

The article received: 20.01.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Эндотелиальная дисфункция в системе мать–плацента–плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

И.В. Медянникова^{✉1}, Ю.Ч. Куклис^{1,2}, И.В. Савельева¹, Г.Б. Безнощенко¹, Е.Г. Галаянская¹,
О.Ю. Цыганкова¹, Е.Г. Проданчук¹, Е.А. Бухарова¹, Н.В. Носова¹, П.В. Давыдов¹

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

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Генерализованная эндотелиопатия при SARS-CoV-2 сопровождается выбросом вазоактивного пептида эндотелина-1, стимулирующего активацию как плазменного, так и тромбоцитарного пути свертывания крови. В настоящее время считается, что эндотелин-1 является одним из самых мощных вазопрес-соров сердечно-сосудистой системы человека и способен оказывать сильное прессорное и тромбогенное действие на широкий спектр сосудов, в том числе в системе мать–плацента–плод.

Цель. Изучить эндотелиальную дисфункцию у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Открытое проспективное сплошное поперечное исследование, в котором обследованы 96 пациенток, перенесших COVID-19 на различных сроках гестации. В зависимости от степени тяжести основного заболевания пациентки разделены на группы: 1-я группа (n=18) – пациентки с легким течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, 2-я группа (n=56) – женщины со средней степенью тяжести, 3-я группа (n=22) – пациентки с тяжелым течением. Контрольную группу составили 100 беременных, не заболевших COVID-19 и не имевших признаков острой респираторной вирусной инфекции. Во всех группах определяли уровень эндотелина-1 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У беременных, не болевших SARS-CoV-2, и у пациенток после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в легкой форме уровень эндотелина-1 соответствует референсным значениям; у беременных со средней и тяжелой степенью тяжести основного заболевания уровень эндотелина-1 регистрируется в пределах 2,0–4,0 пмоль/л. Это отражает повышение активности эндотелиальной выстилки кровеносного русла матки и сосудов в системе мать–плацента–плод. Плацентарная недостаточность у женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 обусловлена эндотелиальной дисфункцией, инициирующей вазоспастические процессы и рост сосудистого сопротивления в маточных артериях ($r=0,8$; $p<0,01$).

Заключение. Ранняя диагностика эндотелиальной дисфункции в системе мать–плацента–плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 может использоваться в прогнозировании и профилактике сосудистых осложнений, как плацентарных, ассоциированных с большими акушерскими синдромами (преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия, антенатальная гибель плода), так и внеплацентарных (артериальные и венозные тромбозы).

Ключевые слова: беременность, SARS-CoV-2, COVID-19, эндотелиальная дисфункция, тромботические осложнения, эндотелин-1

Для цитирования: Медянникова И.В., Куклис Ю.Ч., Савельева И.В., Безнощенко Г.Б., Галаянская Е.Г., Цыганкова О.Ю., Проданчук Е.Г., Бухарова Е.А., Носова Н.В., Давыдов П.В. Эндотелиальная дисфункция в системе мать–плацента–плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Гинекология. 2023;25(2):189–194. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202123

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Медянникова Ирина Владимировна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mediren@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6892-2800

Куклис Юлия Чеславовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ИКБ №2». E-mail: miss.kuklis@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4155-0597

Савельева Ирина Вячеславовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9342-7342

Безнощенко Галина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: akusheromsk@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6795-1607

Галаянская Елена Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: galaynskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9603-7363

Цыганкова Ольга Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: olts74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3553-055X

Проданчук Евгений Гариславович – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ompeg@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4498-5836

Бухарова Елена Анатольевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: buharova88@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6093-3721

Носова Наталья Владимировна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: Natalya-nosova-85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2362-5367

Давыдов Павел Васильевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: pavada2@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6867-7024

[✉]Irina V. Medyannikova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: mediren@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6892-2800

Yuliya Ch. Kuklis – Graduate Student, Omsk State Medical University, Infectious Disease Clinical Hospital №2. E-mail: miss.kuklis@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4155-0597

Irina V. Saveljeva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: saveljeva_iv_omsk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9342-7342

Galina B. Beznooshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: akusheromsk@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6795-1607

Elena G. Galyanskaya – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: galaynskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9603-7363

Olga Yu. Tsygankova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: olts74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3553-055X

Evgeny G. Prodanchuk – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ompeg@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4498-5836

Elena A. Bukharova – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: buharova88@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6093-3721

Natalya V. Nosova – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: Natalya-nosova-85@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2362-5367

Pavel V. Davidov – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: pavada2@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6867-7024

Endothelial dysfunction in the mother–placenta–fetus system after a new coronavirus infection SARS-CoV-2: An open prospective cross-sectional study

Irina V. Medyanikova^{✉1}, Yuliya C. Kuklis^{1,2}, Irina V. Saveljeva¹, Galina B. Beznoshchenko¹, Elena G. Galyanskaya¹, Olga Yu. Tsygankova¹, Evgeny G. Prodanchuk¹, Elena A. Bukharova¹, Natalya V. Nosova¹, Pavel V. Davidov¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Infectious Disease Clinical Hospital №2, Moscow, Russia

Abstract

Background. Generalized endotheliopathy in SARS-CoV-2 is associated with the release of the vasoactive peptide endothelin-1, which stimulates the activation of both the plasma and platelet clotting pathways. It is believed that endothelin-1 is one of the most potent vasopressors of the human cardiovascular system and has a strong pressor and thrombogenic effect on many vessels, including in the mother–placenta–fetus system.

Aim. To study endothelial dysfunction in pregnant women with new coronavirus infection SARS-CoV-2.

Materials and methods. An open-label prospective continuous cross-sectional study enrolled 96 patients who survived COVID-19 at various gestational ages. Depending on the severity of the underlying disease, patients were divided into groups: Group 1 (n=18) included patients with mild SARS-CoV-2 coronavirus infection, Group 2 (n=56) included women with moderate severity, Group 3 (n=22) included patients with severe COVID-19. The control group consisted of 100 pregnant women who had no COVID-19 or signs of acute respiratory viral infection. In all groups, endothelin-1 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. In pregnant women with no COVID-19 and patients after mild COVID-19, the level of endothelin-1 corresponds to the reference values; in pregnant women with moderate and severe underlying disease, the level of endothelin-1 was 2.0–4.0 pmol/L. It reflects the increased activity of the endothelium in the uterine bloodstream and blood vessels in the mother–placenta–fetus system. Placental insufficiency in women after COVID-19 is caused by endothelial dysfunction that triggers vasospasm and increased vascular resistance in the uterine arteries ($r=0.8$; $p<0.01$).

Conclusion. The diagnosis of endothelial dysfunction in the mother–placenta–fetus system after COVID-19 can be helpful in the prediction and prevention of vascular complications, both placental, associated with great obstetrical syndromes (premature birth, intrauterine growth retardation, preeclampsia, antenatal fetal death), and extraplacental ones (arterial and venous thrombosis).

Keywords: pregnancy, SARS-CoV-2, COVID-19, endothelial dysfunction, thrombotic complications, endothelin-1

For citation: Medyanikova IV, Kuklis YuC, Saveljeva IV, Beznoshchenko GB, Galyanskaya EG, Tsygankova OYu, Prodanchuk EG, Bukharova EA, Nosova NV, Davidov PV. Endothelial dysfunction in the mother–placenta–fetus system after a new coronavirus infection SARS-CoV-2: An open prospective cross-sectional study. *Gynecology*. 2023;25(2):189–194. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202123

Введение

Коронавирусная инфекция 2019 г., или COVID-19, – инфекционно-опосредованное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, протекающее в различных вариантах (от бессимптомного носительства вируса до терминальных состояний), характеризующееся развитием клинической картины не только острой респираторной инфекции, но и поражением легких, нервной системы, включая структуры головного мозга, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, эндокринных органов, органов репродуктивной системы, кожи, интоксикацией, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозами различной локализации, полиорганной недостаточностью [1].

Персистирующий воспалительный статус у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 действует как триггер для активации каскада свертывания крови [2]. Одним из важных звеньев в развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при SARS-CoV-2 является генерализованная эндотелиопатия. Данный процесс сопровождается выбросом вазоактивного пептида эндотелина-1, стимулирующего активацию как плазменного, так и тромбоцитарного пути свертывания крови [3]. В настоящее время считается, что основным источником эндотелина-1 являются эндотелиальные клетки сосудов различных типов, от кондуитов и резистивных артерий до крупных вен и венул. Тем не менее другие типы клеток, такие как эпителиальные клетки в легких, толстой кишке, почках, периферические иммунные клетки, а также нейроны и глиальные клетки в центральной нервной системе, в определенной степени продуцируют эндотелин-1 [4]. Сегодня общепризнанным считается, что эндотелин-1 является одним из самых мощных вазопрессоров сердечно-

сосудистой системы человека и способен оказывать сильное прессорное и тромбогенное действие на широкий спектр сосудов, в том числе в системе мать–плацента–плод [3, 5].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что беременные являются группой риска тяжелой заболеваемости, неблагоприятных гестационных исходов и смертности после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [6–9]. Группу высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 составляют пациентки, имеющие сопутствующую соматическую патологию: хронические заболевания легких, заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальную гипертензию, сахарный диабет, онкологические заболевания, ожирение, хроническую болезнь почек, заболевания печени [1]. У этих пациенток выше частота прерывания беременности на различных сроках, преждевременных родов, преэклампсии, кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела.

Цель исследования – изучение эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное сплошное поперечное исследование на базе родильного дома в составе многопрофильного инфекционного стационара ГБУЗ «ИКБ №2» в период 2020–2021 гг. Клиническое исследование одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол №10 от 13.10.2021). В исследование включены 96 беременных, перенесших COVID-19 на различных сроках гестации. В зависимости от степени тяжести основного заболевания пациентки разделены на группы: 1-я группа (n=18) – пациентки с легким течением коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, 2-я группа (n=56) – женщины со средней степенью тяжести, 3-я группа (n=22) – пациентки

с тяжелым течением. Контрольную группу составили 100 беременных, не заболевших COVID-19 и не имевших признаков острой респираторной вирусной инфекции. Критериями включения в исследование явились пациентки с COVID-19, подтвержденным методом молекулярно-генетического анализа, давшие добровольное информированное согласие на обследование. Критерии исключения: пациентки, имеющие заболевания, влияющие на иммунный статус (ВИЧ, хронические гепатиты), и пациентки с онкологическими заболеваниями. Всем беременным проводилось обследование и динамическое наблюдение в соответствии с Приказом Минздрава России №1130 и действующими клиническими рекомендациями Минздрава России «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» от 05.07.2021. Всем пациенткам проводилось исследование уровня эндотелина-1 на 1 и 3-и сутки пребывания в стационаре в образцах супернатантной плазмы методом иммуноферментного анализа с применением наборов Quantikine ELISA Endotelin-1 Immunoassay (ЗАО «БиоХим-Мак», Новосибирск). Ультразвуковое исследование с доплерометрией проводилось на аппаратах класса GE Voluson S10, GE Logiq E. Для оценки сосудистого сопротивления в бассейне маточных артерий измеряли систоло-диастолическое отношение (СДО).

Статистический анализ данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики при помощи пакетов Statistica 8 и StatTech. Распределение значений основной массы переменных в сравниваемых группах отличалось от нормального. Материал представлен как $M \pm SD$ (M – среднее значение, SD – стандартное отклонение), Me [$Q1$ – $Q3$] (Me – медиана, $Q1$ – верхний квартиль, $Q3$ – нижний квартиль), а также в абсолютных значениях и процентах (доли). Для множественного сравнения групп использовался критерий Краскела–Уоллиса, для последующего парного сравнения вариационных рядов применялся критерий Уилкоксона–Манна–Уитни, χ^2 Пирсона, критерий Фишера, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. Для оценки разницы между истинно положительными результатами и ложноположительными результатами использовался индекс Юдена.

Результаты

За исследуемый период в родильном доме находились на лечении 1230 пациенток с COVID-19 в разные сроки гестации, произошло 193 родов (21,8% от всей структуры родов родильного дома). Проведено 76 операций кесарева сечения у пациенток с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (34,3% из всей структуры операций). Нами проанализированы исходные характеристики изучаемого контингента женщин в зависимости от тяжести течения основного заболевания (табл. 1).

Возраст пациенток, перенесших COVID-19, составил от 22 до 45 лет. Средний возраст в группах варьировал: в 1-й группе – 25 ± 3 года, во 2-й группе – 31 ± 4 года, в 3-й группе – 38 ± 4 года. При этом пациентки с тяжелым течением основного заболевания оказались значимо старше женщин с легким течением COVID-19 ($p = 0,045$). В то же время между пациентками со средней и тяжелой степенью тяжести течения инфекции SARSCoV-2 значимых различий по возрасту не получено ($p = 0,011$).

При оценке антропометрических данных у пациенток, перенесших COVID-19, и беременных контрольной группы статистически значимых различий по росту выявить не уда-

Таблица 1. Характеристика беременных в исследованных группах

Table 1. Characteristics of pregnant women in the studied groups

Показатель	Пациентки после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2			Контрольная группа (n=100)	p
	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=22)		
Возраст, лет ($M \pm SD$)	25 ± 3	31 ± 4	38 ± 4	24 ± 3	0,045
22–25, абс. (%)	5 (27,8)	8 (14,2)	0 (0,0)	17 (17,0)	
26–30, абс. (%)	6 (33,3)	11 (19,6)	2 (9,1)	37 (37,0)	
30–35, абс. (%)	5 (27,8)	22 (39,3)	7 (31,8)	40 (40,0)	
36–40, абс. (%)	2 (11,1)	9 (16,1)	11 (50,0)	6 (6,0)	
41–45, абс. (%)	0 (0,0)	6 (10,7)	2 (9,1)	0 (0,0)	
ИМТ, кг/м² ($M \pm SD$)	27 ± 3	29 ± 5	32 ± 4	23 ± 4	0,007
Рост, см ($M \pm SD$)	166 ± 4	164 ± 3	164 ± 5	167 ± 5	0,121
BPT, абс. (%)	2 (9,1)	6 (10,7)	9 (40,9)	5 (5,0)	0,032

лось ($p = 0,121$). У пациенток с тяжелым течением основного заболевания индекс массы тела – ИМТ (32 ± 4 кг/м²) значимо превышал анализируемый показатель контрольной группы (23 ± 4 кг/м²), 1-й группы с легким течением (27 ± 3 кг/м²) и у пациенток со средней степенью тяжести COVID-19 (29 ± 5 кг/м²).

По паритету обследуемые являлись сопоставимыми. Женщины 3-й группы чаще имели вторичное бесплодие ($p = 0,032$). В контрольной группе – 5,0% женщин, беременность которых наступила после вспомогательных репродуктивных технологии (ВРТ). Среди пациенток, беременность которых наступила в результате ВРТ, тяжелое течение новой коронавирусной инфекции имели 40,9% пациенток, течение средней степени тяжести – 9,1% исследуемых, легкое течение – 10,7% беременных.

Оценивая данные экстрагенитального анамнеза в исследуемых группах, отметим, что у пациенток 2 и 3-й групп значимо чаще встречались заболевания эндокринной системы и органов дыхания. Сахарный диабет имели 42,8% женщин во 2-й группе исследования, 81,8% исследуемых 3-й группы, что значимо отличало их от результатов 1-й и контрольной групп – соответственно 5,5 и 7,0% ($p = 0,007$). Ожирение во 2 и 3-й группах диагностировано у 41,07 и 77,2% женщин соответственно, а в контрольной группе – у 5,0% пациенток ($p = 0,008$). Заболевания органов дыхания в 3-й группе встречались в 27,3% случаях, что значимо отличалось от результатов пациенток с легким течением и контрольной группы – соответственно 11,4 и 5% ($p = 0,006$). В контрольной группе выявлено 23,0% соматически здоровых пациенток, таковых не наблюдалось среди беременных со средней и тяжелой степенью тяжести основного заболевания ($p = 0,01$).

При проведении сравнительного анализа осложнений и исходов гестационного периода у пациенток исследуемых групп отмечено, что беременность во 2 и 3-й группах чаще сопровождалась нарушениями в системе мать–плацента–плод ($p = 0,031$) по сравнению с пациентками контрольной группы (табл. 2). Клинические критерии плацентарной недостаточности следующие: степень несоответствия данных ультразвуковой фетометрии гестационному возрасту плода; оценка по балльной диагностической шкале хронической плацентарной недостаточности – ультразвуковое и лабораторное тестирование; степень нарушения крово-

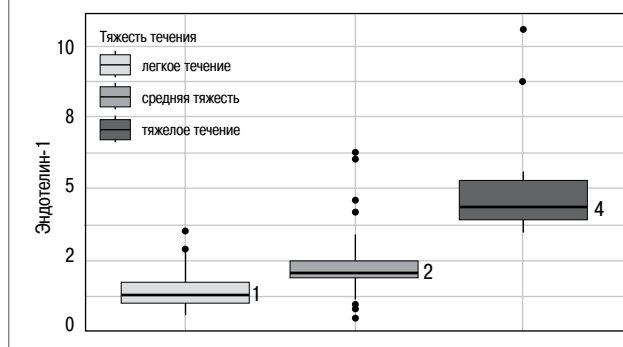
Таблица 2. Осложнения и исходы гестационного периода в исследуемых группах, абс. (%)**Table 2. Gestational complications and outcomes in study groups, abs. (%)**

Показатель	Пациентки после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2			Контроль- ная группа (n=100)	p
	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=22)		
Осложнения беременности					0,031
Плацентарная недостаточ- ность	2 (11,1)	9 (16,1)	9 (40,9)	5 (5,0)	
Задержка роста плода	0	6 (10,7)	4 (18,2)	3 (3)	
Антенатальная гибель плода	0	2 (3,6)	2 (9,1)	0	
Срок родов, нед					0,001
Роды в 22,0–31,6	0	0	5 (22,7)	0	
Роды в 32,0–33,6	0	5 (8,9)	11 (50,0)	0	
Роды в 34,0–36,6	2 (11,1)	9 (16,1)	6 (27,2)	6 (6,0)	
Роды в 37,0–41,6	16 (88,9)	42 (75,0)	0	94 (94,0)	
Метод родоразрешения					0,01
Индукцирован- ные роды	0	27 (48,2)	0	17 (17,0)	
Роды самопро- извольные	15 (83,3)	33 (58,9)	0	89 (89,0)	
Кесарево сечение	3 (16,7)	23 (41,0)	22 (100)	11 (11,0)	

токов в маточных и пуповинной артериях; интегральный показатель состояния плода; реакция сердечно-сосудистой системы плода. Декомпенсация плацентарной недостаточности – антенатальная гибель плода произошла у 4 пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением основного заболевания.

При доплерометрии в контрольной группе величина СДО в правой и левой маточных артериях составляла 1,7 (1,6–2,2) и 1,7 (1,6–2,1) соответственно. В 1-й группе СДО в правой и левой маточной артерии оказалось выше значений контрольной группы – 2,4 (2,1–2,5) и 2,4 (1,8–2,5) соответственно ($p=0,06$). У женщин 2-й группы в сопоставлении с контрольной группой наблюдалось повышение в правой маточной артерии величины СДО в 1,5 раза ($p=0,001$), в левой маточной артерии – в 1,4 раза ($p=0,001$), соответственно 2,5 (2,2–2,9) и 2,4 (2,2–2,9). У женщин 3-й группы в сравнении с контрольной регистрировалось повышение СДО в правой маточной артерии в 1,6 раза ($p=0,001$), в левой маточной артерии в 1,5 раза ($p=0,001$), соответственно 2,8 (2,4–3,2) и 2,6 (2,4–3,2).

Срок гестационного периода, в который произошло инфицирование SARS-CoV-2, определял время родоразрешения заболевших беременных. Процент преждевременных родов оказался выше ($p=0,001$) у пациенток 3-й группы, чем во всех остальных исследуемых группах, и обусловлен нарастанием дыхательной недостаточности. По причине нарастания степени тяжести дыхательной недостаточности и присоединения полиорганной недостаточности при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 все пациентки родоразрешены путем операции кесарева сечения. После оперативного родоразрешения 22,7% (5/22) пациенток этой группы переведены на экстракорпоральную мембранную оксигенацию, 18,2% (4/22) из них погибли в позднем после-

Рис. 1. Уровень эндотелина-1 у беременных после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в зависимости от течения основного заболевания.**Fig. 1. The level of endothelin-1 in pregnant women after COVID-19, depending on the course of the underlying disease.**

родовом периоде. В контрольной группе у 94,0% пациенток беременность завершилась на 37,0–41,3 нед и у 6,0% женщин – на 34,0–36,6 нед. Для проведения операции кесарева сечения у пациенток 1-й группы и контрольной группы явились акушерские показания, такие как дистресс плода, слабость родовой деятельности.

Межгрупповые различия уровня эндотелина-1 статистически значимы при средней и тяжелой степени тяжести новой коронавирусной инфекции (рис. 1). У пациенток контрольной группы и 1-й группы уровень эндотелина-1 значимо не различался и соответствовал референсным показателям – 0,2–1,0 пмоль/л (индекс Юдена – 0,98). В группах среднетяжелого течения новой коронавирусной инфекции уровень эндотелина-1 колебался в пределах 2,0–4,0 пмоль/л и значимо отличался от показателя контрольной и 1-й групп ($p=0,001$).

У пациенток 2-й группы выявлена корреляционная зависимость между содержанием эндотелина-1 и величиной СДО в правой маточной артерии ($r=0,7$; $p<0,01$). В 3-й группе исследования анализ зависимости сосудистого сопротивления в маточных артериях и активности эндотелия показал корреляционную сильную прямую зависимость между уровнем эндотелина-1 и СДО в правой маточной артерии ($r=0,8$; $p<0,01$) и слабую положительную корреляцию с СДО в левой маточной артерии ($r=0,4$; $p<0,01$).

В группе пациенток с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 в 91,0% случаев уровень эндотелина-1 превышал референсные значения. Максимальное значение эндотелина-1, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,1 пмоль/л и выявлено у пациентки с развившейся тромбоэмболией легочной артерии. Все пациентки с повышенной концентрацией эндотелина-1 имели сосудистые осложнения – плацентарные, артериальные и венозные тромбозы.

Внеплацентарные тромботические осложнения имели 15,6% (15/96) пациенток со средней и тяжелой степенью тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции. Среди последних у 10,4% (10/96) женщин тромбозы возникли при беременности – тромбофлебит вен нижних конечностей и тромбоз вен органов малого таза, соответственно 6,3% (6/96) и 4,2% (4/96) случаев. У 4,2% (4/96) женщин тромботические осложнения имели место в родах – тромбоз вен органов малого таза и тромбоэмболия легочной артерии, соответственно 3,1% (3/96) и 1,0% (1/96) случаев. В послеродовом периоде у 1,0% (1/96) родильницы диагностирована ишемия головного мозга.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что факторами риска тяжелого течения COVID-19 являются возраст беременной старше 40 лет, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, антифосфолипидный синдром, хронические заболевания почек, многоплодная беременность, ИМТ более 35 кг/м² [9]. Повышенный уровень эндотелина-1 также ассоциирован с возрастом, курением и наличием ряда патологических состояний: артериальной гипертензии, легочной гипертензии, атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний и сахарного диабета – это большинство факторов риска тяжелого течения COVID-19 [10]. В нашем исследовании пациентки, перенесшие новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 тяжелой степени тяжести, были значимо старше (38 ± 4 года; $p=0,045$), имели высокий ИМТ (32 ± 4 кг/м²; $p=0,007$), их беременность в 40,9% случаев наступила после ВРТ ($p=0,032$), в анамнезе у них чаще встречались болезни эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение, тиреоидит) и органов дыхания (фарингит, тонзиллит, ларингит, бронхит, бронхиальная астма), что соответствует ранее полученным результатам других авторов [8–11].

Систематический обзор 12 168 статей, описывающих материнские и перинатальные исходы COVID-положительных беременных, утверждает, что наиболее значимый неблагоприятный акушерский исход – преждевременные роды (18–19%) [10]. Обосновывая причины преждевременных родов у беременных с COVID-19, исследователи полагают, что это явление не связано с внутриматочной инфекцией, поскольку нет данных о возможности трансплацентарного переноса вируса [12, 13]. Поэтому этиологией преждевременных родов при новой коронавирусной инфекции считают тяжелую дыхательную недостаточность матери с гипоксемией, ведущую к нарушению маточно-плацентарного кровотока [14]. Родоразрешение в подавляющем большинстве случаев происходит преимущественно путем операции кесарева сечения (48–100%) [11, 13, 14].

Сопоставимые данные получены в нашем исследовании. У беременных со средней и тяжелой степенью тяжести основного заболевания чаще диагностировались нарушения в системе мать–плацента–плод, в этих группах имелись антенатальные потери ($p=0,031$). По причине нарастания степени тяжести дыхательной недостаточности и присоединения полиорганной недостаточности при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2 в 100% случаев пациентки родоразрешены досрочно путем операции кесарева сечения ($p=0,001$), из них 18,2% погибли в позднем послеродовом периоде.

В литературе имеются данные, что вирус SARS-CoV-2 инфицирует эндотелиальные клетки через рецептор 2-го типа ангиотензинпревращающего фермента, вызывая эндотелииты, повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию [15]. При развитии эндотелиальной дисфункции уменьшается синтез и увеличивается разрушение синтезируемых им вазодилаторов: оксида азота, простациклина и протеина С – и возрастает образование вазоконстрикторных медиаторов: эндотелинов, ангиотензина II, тромбоксана и других вазоконстрикторов и прокоагулянтов, что смещает баланс в сторону вазоконстрикции. Негативными последствиями этого процесса являются спазм сосудов, агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов, гемокоагуляция и пролиферация гладкомышечных сосудистых клеток. При беременности в организме матери происходит сложная перестройка сосудистого ложа: процессы имплантации, инвазии трофобласта, адекватный васкулогенез и ангиогенез, ведущие к дилатационной трансформации спиральных артерий в ма-

точно-плацентарные сосуды и нормальному функционированию плаценты. Эти эпителиально-гемостазиологические изменения представляют собой многоступенчатый процесс со сложной аутокринной и паракринной регуляцией [16]. Развитие у матери эндотелиальной дисфункции, генерализованной микроангиопатии и тромбофилии приводит к дезадаптации плацентарного кровообращения и, как следствие, – к развитию преэклампсии, задержке роста плода, преждевременной отслойке плаценты и преждевременным родам [16, 17]. Проведенные исследования продемонстрировали связь концентрации эндотелина-1 с преэклампсией, развитием HELLP-синдрома [12–14]. Вместе с тем нами не встречено публикаций, в которых приведены результаты исследования уровня эндотелина-1 у пациенток, перенесших COVID-19.

В данном исследовании впервые проведен анализ уровня эндотелина-1 у беременных, перенесших SARS-CoV-2. В изучаемом контингенте пациенток в зависимости от степени тяжести течения основного заболевания установлено: у беременных, не заболевших SARS-CoV-2, и у пациенток после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в легкой форме уровень эндотелина-1 соответствует референсным значениям ($\leq 1,0$ пмоль/л); у беременных со средней и тяжелой степенью тяжести новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 уровень эндотелина-1 регистрируется в пределах 2,0–4,0 пмоль/л. Это отражает повышение активности эндотелиальной выстилки кровеносного русла матки и сосудов в системе мать–плацента–плод. Плацентарная недостаточность у женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 обусловлена эндотелиальной дисфункцией, инициирующей вазоспастические процессы и рост сосудистого сопротивления в маточных артериях.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушении функции сосудистого эндотелия у беременных после перенесенного COVID-19. Развитие эндотелиальной дисфункции, на наш взгляд, является патогенетической основой для прогрессирования заболевания. Несмотря на наличие определенного спектра исследований, проводимых у пациенток с SARS-CoV-2, определение уровня вазоактивных пептидов не используется рутинно. Тот факт, что значимую роль в развитии тромботических осложнений после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 играет эндотелиопатия, означает, что целесообразно оценивать уровень эндотелина-1 у беременных. Ранняя диагностика эндотелиальной дисфункции в системе мать–плацента–плод имеет значение для улучшения прогнозирования и профилактики сосудистых осложнений, как плацентарных, ассоциированных с большими акушерскими синдромами (преждевременные роды, внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия, антенатальная гибель плода), так и внеплацентарных (артериальные и венозные тромбозы).

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing. The data supporting the conclusions of this study are available upon request from the corresponding author after approval by the Principal investigator.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (№10 от 13.10.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Omsk State Medical University (protocol №10 dated 13.10.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Swartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV (SARSCoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses*. 2020;12(2):194.
- Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021;101(1):303-18. DOI:10.1152/physrev.00024.2020
- Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016;68(2):357-418.
- Stow LR, Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. Endothelin-1 gene regulation. *FASEB J*. 2011;25:16-28.
- Dashwood MR, Loesch A. Endothelin-1, endothelin receptor antagonists, and vein graft occlusion in coronary artery bypass surgery: 20 years on and still no journey from bench to bedside. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020;98(9):570-8.
- Liu H, Wang LL, Zhao SJ, et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2020;139:103122.
- Khan MA, Khan N, Mustagir G, et al. COVID-19 infection during pregnancy: a systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes. *medRxiv*. 2020. DOI:10.1101/2020.03.31.20049304
- Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):111.e1-4.
- Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e100.
- Novoa RH, Quintana W, Llancari P, et al. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;39:101919.
- Беженарь В.Ф., Заверская И.Е., Беттихер О.А., и др. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:13-21 [Bezhenar' VF, Zaverskaia IE, Bettikher OA, et al. Spornye voprosy akusherskoi taktiki pri vedenii beremennosti i rodorazreshenii patsientok s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;5:13-21 (in Russian)].
- Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):39. DOI:10.1186/s4001-020-0439-w
- Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология*. 2020;2:48-54 [Belokrinskaya TE, Artymuk NV, Filippov OS, Frolova NI. Klinicheskoe techeniye, materinskiye i perinatal'nyye iskhody novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 u beremennykh Sibiri i Dal'nego Vostoka. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;2:48-54 (in Russian)].
- Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, et al. Clinical characteristics and outcomes pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021;31(5):1-16. DOI:10.1002/rmv.2208
- Haffke M, Freitag H, Rudolf G, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2022;20(1):138. DOI:10.1186/s12967-022-03346-2
- Stow LR, Jacobs ME, Wingo CS, Cain BD. Endothelin-1 gene regulation. *FASEB J*. 2011;25(1):16-28. DOI:10.2174/1570161111311050004
- Karakus S, Bozoklu Akkar O, Yildiz C, et al. Serum levels of ET-1, M30, and angiotensin-1 and -2 in HELLP syndrome and preeclampsia compared to controls. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):351-9. DOI:10.1007/s00404-015-3803-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023

Сравнительная характеристика репродуктивной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием

Н.А. Тювина¹, А.О. Николаевская^{✉2}, В.В. Балабанова¹, К.Н. Ильченко³

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

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия;

³ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» Курск, Россия

Аннотация

Обоснование. Вопросы взаимосвязи и взаимовлияния менструальной и репродуктивной функций и психического состояния женщин недостаточно изучены и нуждаются в дополнительных исследованиях.

Цель. Провести сравнительную оценку отдельных показателей репродуктивной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием. **Материалы и методы.** Обследованы 348 женщин с первичным и вторичным бесплодием в возрасте от 21 года до 40 лет, 120 из которых до проведения настоящего исследования лечились по поводу психического расстройства в психиатрическом стационаре. Состояние пациенток оценивали клинически, с использованием специально разработанной карты-опросника и с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Результаты. Менструально-генеративная функция пациенток в анализируемых группах достоверно различается по ряду показателей. Для психически больных женщин с первичным бесплодием характерны более поздний возраст начала менструаций, их нерегулярность или отсутствие на период обострения заболевания, скудные или обильные менструальные выделения, неадекватная эмоциональная реакция на менархе, нерегулярность половой жизни и неудовлетворенность ей. Спонтанные выкидыши и мертворождения чаще отмечались у психически больных женщин, особенно с эндогенными заболеваниями (шизофрения, аффективные расстройства), а аборт и гинекологические операции – у психически здоровых. Предикторами бесплодия со стороны психического здоровья являются раннее начало и хроническое течение психического расстройства, тяжесть и длительность обострения болезни, короткие и неполные ремиссии, формирование изменений личности или дефекта (шизофренического) в результате психического заболевания.

Заключение. Менструальная и репродуктивная функции женщин зависят от их психического состояния. У женщин с психическими расстройствами нарушение менструальной функции наряду с психопатологическими симптомами заболеваний (снижение сексуального влечения, общения, анестезия чувств), со снижением социальной и семейной адаптации ведет к нарушению детородной функции. Нормализация психического состояния женщины может способствовать восстановлению ее репродуктивной функции.

Ключевые слова: первичное бесплодие, вторичное бесплодие, идиопатическое бесплодие, психические расстройства, менструальная функция, репродуктивная функция

Для цитирования: Тювина Н.А., Николаевская А.О., Балабанова В.В., Ильченко К.Н. Сравнительная характеристика репродуктивной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием. Гинекология. 2023;25(2):195–201. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.201838

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Comparative characteristics of reproductive function in mentally healthy and mentally ill women with infertility

Nina A. Tyuvina¹, Angelina O. Nikolayevskaya^{✉2}, Vera V. Balabanova¹, Kaleriia N. Ilchenko³

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

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

³Kursk City Clinical Emergency Hospital, Kursk, Russia

Abstract

Background. Issues of the relationship and interaction of menstrual and reproductive function and the mental state of women are not sufficiently studied and need additional research. **Aim.** To conduct a comparative assessment of individual indicators of reproductive function in mentally healthy and mentally ill women with infertility.

Materials and methods. Of the 348 women with primary and secondary infertility aged 21 to 40 included in the study, 120 had been treated for a psychiatric disorder in a psychiatric hospital before this study. Patients were clinically evaluated using a specially designed questionnaire card and subsequent statistical processing of the results obtained.

Results. The menstrual-generative function of patients in the study groups significantly differed in several indicators. Mentally ill women with primary infertility were characterized by a later age of menarche, menstruation irregularity or absence during the disease exacerbation, scanty menstruations or heavy menstrual bleeding, inadequate emotional response to menarche, and irregularity and dissatisfaction with sexual life. Spontaneous miscarriages and stillbirths were more common in mentally ill women, especially those with endogenous diseases (schizophrenia, affective disorders), and abortions and gynecological operations were more common in mentally healthy women. Predictors of infertility related to mental health were early onset and chronic course of mental disorder, severity and duration of the disease exacerbations, short and incomplete remissions, and personality changes or a defect (schizophrenic) due to mental illness.

Conclusion. Menstrual and reproductive functions of women depend on their mental state. In women with mental conditions, menstrual function disorders, along with psychopathological symptoms of diseases (a decrease in sexual vigor, communication, anesthesia of feelings), and decreased social and family adaptation, lead to reproductive function disorders. Improving a woman's mental state can contribute to the recovery of her reproductive function.

Keywords: primary infertility, secondary infertility, idiopathic infertility, mental disorders, menstrual function, reproductive function

For citation: Tyuvina NA, Nikolayevskaya AO, Balabanova VV, Ilchenko KN. Comparative characteristics of reproductive function in mentally healthy and mentally ill women with infertility. Gynecology. 2023;25(2):195–201. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.201838

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Николаевская Ангелина Олеговна** – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nikolaevskayaao@kursksmu.net; ORCID: 0000-0002-5150-4765

✉ **Angelina O. Nikolayevskaya** – Cand. Sci. (Med.), Kursk State Medical University. E-mail: nikolaevskayaao@kursksmu.net; ORCID: 0000-0002-5150-4765

Введение

Изучение взаимосвязи и взаимовлияния женского репродуктивного и психического здоровья является развивающейся областью психиатрической науки и практики [1, 2]. Данные вопросы неоднозначны и не до конца изучены, требуют детального рассмотрения психологических и биологических факторов, уникальных для женщин, в генезе нарушений как репродуктивного, так и психического здоровья [3].

Существующие рекомендации профессиональных обществ репродуктологов сосредотачивают внимание на физиологических причинах в диагностике бесплодия. Речь идет об овуляторных нарушениях (25%), эндометриозе (15%), спасном процессе малого таза (12%), непроходимости маточных труб (11%), других аномалиях труб/матки (11%), гиперпролактинемии (7%) [4, 5]. Наряду с этим психологические, психогенные факторы, психические расстройства могут влиять на сексуальное функционирование, менструальную и репродуктивную функцию, что в свою очередь может приводить к бесплодию [5, 6]. Другая сторона обсуждаемой проблемы связана с сочетанным течением акушерско-гинекологической и психической патологии, когда последняя делает сомнительным медицинский прогноз для таких женщин в отношении потенциального материнства [7, 8].

В ситуации привычного невынашивания беременности в 45% случаев диагностируются депрессивные, в 37% случаев – тревожные симптомы [9]. В работе N. Crawford и соавт. (2017 г.) указано, что женщины, страдающие депрессией, реже прибегают к терапии бесплодия, чаще страдают от избыточной массы тела либо ожирения. Также им свойственны более высокий уровень беспокойства, депрессии, большая степень подверженности воздействию стрессоров по сравнению с фертильными [10].

Женщины, проходящие терапию методом экстракорпорального оплодотворения, в 39,4% случаев испытывают тревожные, а 28,5% – депрессивные симптомы [11]. Выраженность такой симптоматики положительно коррелирует с продолжительностью бесплодия [12].

Авторы делают вывод о том, что депрессивные, тревожные расстройства, повышенная восприимчивость к стрессу, а также терапия этих состояний с использованием антидепрессантов могут играть существенную роль в лечении бесплодия. Сочетание этих составляющих стоит учитывать в рамках их влияния на менструальную функцию, гормональный баланс, овуляцию, невынашивание беременности. Бесплодие может являться причиной достаточно большого количества случаев стресса, беспокойства, депрессии, тревожных состояний [13]. Успешное лечение бесплодия может оказать положительное влияние на психическое здоровье, и наоборот, лечение психических расстройств может способствовать нормализации репродуктивной функции женщин.

Цель исследования – сравнительная оценка отдельных показателей репродуктивной функции у психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием.

Таблица 1. Распределение обследованных женщин по виду бесплодия

Table 1. Distribution of the study patients by type of infertility

Виды бесплодия	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	женщины с первичным бесплодием (1-я группа; n=148)	женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (2-я группа; n=84)	женщины со вторичным бесплодием (3-я группа; n=80)	женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (4-я группа; n=36)
Бесплодие установленной этиологии	123	36	67	8
Всего	159		75	
Идиопатическое бесплодие	25	48	13	28
Всего	73		41	

Материалы и методы

Исследование одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ. Обследованы 348 женщин с бесплодием в возрасте от 21 года до 40 лет в условиях отделений оперативной (1-го гинекологического) и консервативной (2-го гинекологического) гинекологии ОБУЗ «Курский городской клинический родильный дом», ОБУЗ «Областной перинатальный центр» Курска. Обследование проводилось клиническим методом с помощью специально разработанной карты-опросника, с последующей статистической обработкой полученных результатов.

У 120 обследованных женщин в анамнезе установлены психические расстройства, в связи с которыми ранее, до момента включения в настоящее исследование, пациентки проходили стационарное лечение в условиях ОБУЗ «Курская клиническая психиатрическая больница им. святого великомученика и целителя Пантелеимона» (дневной стационар №1, острое женское отделение).

Обследованные разделены на 4 группы: 1-я группа – психически здоровые женщины с первичным бесплодием (n=148); 2-я группа – женщины с психическими расстройствами и первичным бесплодием (n=84); 3-я группа – психически здоровые женщины со вторичным бесплодием (n=80); 4-я группа – женщины с психическими расстройствами и вторичным бесплодием (n=36).

Во всех группах диагностировано бесплодие и установлен этиологический фактор, а также идиопатическое бесплодие (табл. 1).

Критерии включения в настоящее исследование: диагноз – «женское бесплодие» (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 N97), который устанавливался врачом – акушером-гинекологом согласно действующим критериям [14], коморбидные жен-

Тювина Нина Аркадьевна – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5202-1407

Балабанова Вера Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7420-9585

Ильченко Калерия Николаевна – главный врач ОБУЗ «КГК больница скорой медицинской помощи». ORCID: 0009-0008-4355-5686

Nina A. Tyuvina – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5202-1407

Vera V. Balabanova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7420-9585

Kaleriia N. Ilchenko – Kursk City Clinical Emergency Hospital. ORCID: 0009-0008-4355-5686

Таблица 2. Распределение диагнозов женского бесплодия в анализируемых группах в свете МКБ-10**Table 2. Distribution of female infertility diagnoses in the study groups according to the International Classification of Diseases 10**

Код МКБ-10	Женщины с первичным бесплодием (1-я группа; n=148)	Женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (2-я группа; n=84)	Женщины со вторичным бесплодием (3-я группа; n=80)	Женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (4-я группа; n=36)
N97.1 Женское бесплодие трубного происхождения, абс. (%)	67 (45,27)	19 (22,61)*	31 (38,75)	4 (11,12)*
N97.2 Женское бесплодие маточно-го происхождения, абс. (%)	39 (26,35)	11 (13,09)*	22 (27,5)	3 (8,33)*
N97.3 Женское бесплодие цервикального происхождения, абс. (%)	17 (11,49)	6 (7,16)	14 (17,5)	1 (2,77)*
Всего	123	36	67	8
N97.9 Женское бесплодие неуточненное, абс. (%)	25 (16,89)	48 (57,14)*	13 (16,25)	28 (77,78)*
Всего	25	48	13	28

Примечание. Статистически достоверно; * $p < 0,01$.

скому бесплодию психические расстройства. Средний возраст манифестации психического расстройства составил $21,85 \pm 5,76$ во 2-й группе и $22,25 \pm 7,14$ в 4-й группе. Критерии исключения: тяжелые соматические и неврологические заболевания.

Все обследованные пациентки приняли участие в исследовании на добровольной некоммерческой основе, дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании и имели возможность отказаться от продолжения участия в нем в любой момент.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica Stat Soft 8.0. Качественные признаки описаны с использованием абсолютных и относительных (выраженных в процентном соотношении) показателей. Проверка гипотезы о виде распределения проводилась с помощью критерия согласия Пирсона. Ввиду того что большинство количественных показателей не подчинены нормальному закону распределения, они описаны с помощью медианы (Me) и квартилей (Me [25%; 75%]). Сравнение совокупностей по количественным признакам (непараметрический анализ) включало метод Манна-Уитни. При сравнении независимых групп по качественным показателям – метод χ^2 , при необходимости – двусторонний точный критерий Фишера. Уровень достоверности принят как достаточный при $p < 0,05$.

Для клинического определения первичного, вторичного, идиопатического бесплодия использовалась терминология, принятая Всемирной организацией здравоохранения [15].

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции [14, 16, 17].

Первичное бесплодие – состояние, при котором у женщины не наступила ни одна беременность, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения контрацептивных средств. Вторичное бесплодие – состояние, при котором у женщины в прошлом отмечались беременности, однако в течение года регулярной половой жизни без предохранения зачатие более не происходит [14]. Таким образом, тех женщин, у которых беременность заканчивается спонтанным выкидышем или рождением мертвого ребенка, если у них никогда не появлялся живорожденный ребенок, можно назвать «первично бесплодными», тех женщин, у которых происходит спонтанный выкидыш или рождается мертвый ребенок, но при этом у них в анамнезе есть предыдущая беременность или они смогли ранее доносить и родить живого ребенка, можно назвать «вторично бесплодными» [18].

Идиопатическое, неуточненное бесплодие определяется как «отсутствие диагностированной медицинской причины

Таблица 3. Психические расстройства у женщин с бесплодием**Table 3. Psychiatric disorders in women with infertility**

Психические расстройства	Абс.	%
Шизофрения. Параноидная форма	41	34,17
Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип	12	10,0
Эпилепсия	3	2,5
Биполярное аффективное расстройство, 1-й тип	8	6,67
Биполярное аффективное расстройство, 2-й тип	16	13,33
Рекуррентное депрессивное расстройство	20	16,67
Реактивная депрессия	9	7,5
Неврастения	3	2,5
Генерализованное тревожное расстройство	4	3,33
Обсессивно-компульсивное расстройство	4	3,33
Всего	120	

бесплодия для пары или неспособность забеременеть при отсутствии диагностированных медицинских причин для женщины после 12 циклов незащищенного полового акта. Для женщин старше 35 лет – как неспособность наступления беременности после 6 циклов незащищенного полового акта» [18].

Результаты

Распределение видов женского бесплодия в анализируемых группах в свете МКБ-10 представлено в табл. 2.

N97.1 Женское бесплодие трубного происхождения – 121 (34,77%) женщина. Причинами данного вида бесплодия послужили трубная непроходимость, стеноз маточных труб, окклюзия маточных труб. N97.2 Женское бесплодие маточного происхождения – 75 (21,55%) женщин. Основными причинами данного вида бесплодия являются врожденные аномалии матки, дефект имплантации яйцеклетки. N97.3 Женское бесплодие цервикального происхождения – 38 (10,93%) женщин. N97.9 Женское бесплодие неуточненное – 114 (32,75%) женщин. Идиопатическое бесплодие, как первичное, так и вторичное, значимо чаще отмечалось в группах женщин с психическими расстройствами (см. табл. 2).

Наиболее часто у обследованных пациенток отмечались расстройства шизофренического спектра и аффективные расстройства (табл. 3).

Сравнительный анализ уровня образования женщин в анализируемых группах позволил установить, что психически здоровые женщины как с первичным, так и со вторичным бесплодием имеют более высокий уровень образования – преимущественно высшее ($p < 0,01$). Женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами отличаются

Таблица 4. Социально-демографические характеристики женщин анализируемых групп, абс. (%)**Table 4. Social and demographic characteristics of women of the study groups, n (%)**

Характеристики	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	женщины с первичным бесплодием (1-я группа; n=148)	женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (2-я группа; n=84)	женщины со вторичным бесплодием (3-я группа; n=80)	женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (4-я группа; n=36)
<i>Образование</i>				
Среднее	1 (0,7)	8 (9,5); $p<0,01$	–	–
Среднее специальное	37 (25)	24 (28,6)	21 (26,2)	28 (77,8); $p<0,01^*$
Неоконченное высшее	3 (2)	8 (9,5); $p<0,01^*$	–	–
Высшее	107 (72,3)	44 (52,4); $p<0,01^*$	59 (73,8)	8 (22,2); $p<0,01^*$
<i>Семейное положение</i>				
Замужем	122 (82,4)	28 (33,3); $p<0,01^*$	64 (80)	16 (44,4); $p<0,01^*$
Разведена	24 (16,2)	56 (66,7); $p<0,01^*$	16 (20)	20 (55,6); $p<0,01^*$
Вдова	2 (1,35)	–	–	–
<i>Работа</i>				
Работает	135 (91,2)	23 (27,4); $p<0,01^*$	72 (90)	20 (55,6); $p<0,01^*$
Не работает	13 (8,8)	45 (53,6); $p<0,01^*$	8 (10)	12 (33,3); $p<0,01^*$
Уволена из-за болезни	–	16 (19)	–	4 (11,1)

Примечание. Здесь и далее в табл. 5: ф – критерий углового преобразования Фишера; *статистически достоверно.

Таблица 5. Характеристика менструальной функции у женщин анализируемых групп**Table 5. Characteristics of menstrual function in women of the study groups**

	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	женщины с первичным бесплодием (1-я группа; n=148)	женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (2-я группа; n=84)	женщины со вторичным бесплодием (3-я группа; n=80)	женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (4-я группа; n=36)
Возраст начала menses, годы, Me [25%; 75%]	12 [11,5; 12,0]	14,0 [13,0; 14,0] [†]	11,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]
Продолжительность менструации, дни, Me [25%; 75%]	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]
Продолжительность менструального цикла, дни, Me [25%; 75%]	29,0 [28,0; 30,0]	30,0 [28,0; 34,0]	29,0 [28,0; 30,0]	30,0 [28,0; 35,0]
<i>Сроки установления менструаций, абс. (%)</i>				
Установились сразу	54 (36,5)	17 (20,2)*	48 (60)	14 (38,9) [†]
Установились не сразу	94 (63,5)	67 (79,8)*	32 (40)	22 (61,1) [†]
Болезненность менструаций	79 (53,4)	11 (13,1)*	63 (78,8)	3 (8,3)*
Регулярность менструаций	76 (51,4)	5 (6)*	64 (80)	4 (11,1)*
<i>Количество менструальных выделений, абс. (%)</i>				
Скудные	89 (60,1)	37 (44)*	27 (33,8)	19 (52,8) [†]
Обильные	32 (21,6)	28 (33,3) [†]	21 (26,3)	6 (16,7)
Умеренные	27 (18,2)	19 (22,6)	32 (40)	11 (30,6)
<i>Психическое восприятие менархе, абс. (%)</i>				
Адекватное	122 (82,4)	28 (33,3)*	59 (73,8)	16 (44,4)*; $p<0,01$
Испуг, страх	19 (12,8)	24 (28,6)*; $p<0,01$	13 (16,3)	12 (33,3)*; $p<0,05$
Радость	7 (4,7)	32 (38,1)*; $p<0,01$	8 (10)	8 (22,2)*; $p<0,05$
<i>Изменение менструального цикла, абс. (%)</i>				
После замужества	8 (5,4)	5 (6)	1 (1,25)	–
После родов	–	–	2 (2,5)	1 (2,8)
<i>Половая жизнь</i>				
Возраст начала половой жизни, годы, Me [25%; 75%]	18 [18,0; 18,0]	19 [18,0; 19,0]*; $p<0,00001$	18 [18,0; 18,0]	18 [18,0; 18,0]
Регулярность половой жизни	102 (68,9)	19 (22,6)*; $p<0,01$	48 (60)	7 (19,4)*; $p<0,01$
Удовлетворенность половой жизнью	93 (62,8)	8 (9,5)*; $p<0,01$	27 (33,8)	5 (13,9)*; $p<0,01$

[†] $p<0,05$, различия на уровне статистической тенденции.

средним образованием ($p<0,01$), со вторичным бесплодием и психическими расстройствами – средне-специальным ($p<0,01$), табл. 4.

Абсолютное большинство психически здоровых женщин в отличие от психически больных состояли в браке, тогда как разведенных женщин было достоверно больше в группах с бесплодием и психическими расстройствами ($p<0,01$). Само по себе бесплодие влияет на психическое состояние женщин и межличностные отношения супругов,

что находит свое отражение в функционировании семьи и в конечном итоге может приводить к расторжению брака. Постановка диагноза «бесплодие» приводит к обострению имеющегося психического расстройства у 84% женщин.

До 73% мужчин в парах с женщинами, страдающими бесплодием, отличаются анозогнозией мужского бесплодия, несмотря на описанный в специальной литературе факт сочетания женского и мужского фактора бесплодия [18, 19]. Супруги женщин с бесплодием неохотно склоняются к

Таблица 6. Характеристика репродуктивной функции и предменструального синдрома у женщин анализируемых групп
Table 6. Characteristics of reproductive function and premenstrual syndrome in women of the study groups

Характеристики	Первичное бесплодие (n=232)		Вторичное бесплодие (n=116)	
	женщины с первичным бесплодием (1-я группа; n=148)	женщины с первичным бесплодием и психическими расстройствами (2-я группа; n=84)	женщины со вторичным бесплодием (3-я группа; n=80)	женщины со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (4-я группа; n=36)
Всего беременностей (наличие), абс.	71	17* $p<0,001$	148	45
Из них закончились:				
Родами, абс. (%)	11 (15,49)	7 (41,17)	113 (76,35)	21 (46,67); $p<0,001^*$
Мертворождением, абс. (%)	11 (15,49)	7 (41,17)	3 (2,65)	3 (14,28)
Выкидышем, абс. (%)	14 (19,71)	7 (41,17)	9 (6,09)	13 (28,88); $p<0,001$
Абортom, абс. (%)	46 (64,78)*; $p<0,001$	3 (17,64)	26 (17,56)	11 (24,45)
Количество беременностей, приходящихся на 1 женщину	0,47	0,2	1,85	1,25
Токсикоз 1-й половины беременности, абс. (%)	28 (39,43)	13 (76,47)	19 (12,83)	14 (31,11)
Преэклампсия 2-й половины беременности, абс. (%)	37 (52,11)	12 (70,58)	10 (6,75)	4 (8,88)
Восстановление менструаций после родов, мес, Ме [25%; 75%]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [3,0; 6,0]	6,0 [3,0; 8,0]#
Гинекологические заболевания, абс. (%)	110 (74,3)	71 (84,5)	74 (92,5); $p<0,001^*$	16 (44,4)
Гинекологические операции, абс. (%)	84 (56,8); $p<0,001^*$	19 (22,6)	52 (65)	8 (22,2); $p<0,001^*$
ПМС (наличие), абс. (%)	94 (63,5)	52 (61,9)	49 (61,3)	16 (44,4); $p<0,05^*$
Возникновение ПМС (за сколько дней до менструации), Ме [25%; 75%]	5,0 [5,0; 10,0]	4,0 [3,0; 5,0]; $p<0,001^*$	7,0 [7,0; 7,0]	4,0 [3,0; 4,0]; $p<0,001^*$
Исчезновение ПМС (на какой день цикла), Ме [25%; 75%]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 4,0]	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]
Продолжительность ПМС, дни, Ме	5,0 [5,0; 7,0]	4,0 [4,0; 4,0]	7,0 [7,0; 10]	4,0 [3,0; 4,0]
Проявления ПМС, абс. (%)	94 (63,5)	52 (61,9)	49 (61,3)	16 (44,4); $p<0,05$
Психические	68 (45,9)	79 (94,04); $p<0,001^*$	23 (28,8)	31 (86,11); $p<0,001^*$
Вегетососудистые	27 (18,2)	39 (46,4); $p<0,01$	21 (26,3)	11 (30,6)
Обменно-эндокринные	34 (23)	31 (36,9); $p<0,05$	18 (22,5)	9 (25)
Лечение ПМС, абс. (%)	80 (54,1)	27 (32,1); $p<0,01$	23 (28,8)	7 (19,4)
Ухудшение состояния в период овуляции, абс. (%)	28 (18,91)	34 (40,47)*; $p<0,001$	12 (15)	7 (19,44)

Примечание. χ^2 ; * статистически значимо, # различия на уровне статистической тенденции.

медицинскому обследованию их репродуктивной системы, считают, что бесплодие в паре обусловлено только женским фактором. До 43% супругов в парах с женским бесплодием рутинный анализ «спермограмму» субъективно воспринимают как «постыдный», «неприятный».

Имеющих постоянную работу значимо больше ($p<0,01$) в группах психически здоровых женщин с бесплодием (в 1 и 3-й группах). Во 2 и 4-й группах преобладали неработающие ($p<0,01$). Таким образом, психически больные женщины с бесплодием менее адаптированы в семейном и социальном плане, что отражается на их репродуктивном статусе.

Менструальная функция пациенток в анализируемых группах достоверно различается по ряду показателей (табл. 5).

Возраст начала menses у психически больных женщин с первичным бесплодием оказался выше ($p<0,05$). В группе психически здоровых и психически больных женщин с бесплодием продолжительность менструации и продолжительность менструального цикла достоверно не различались. Сроки установления регулярных месячных (установились сразу/не сразу) различались в группах психически больных женщин с бесплодием (2-я группа – $p<0,01$; 4-я группа – $p<0,05$). Несмотря на регулярность месячных у психически здоровых женщин (1-я группа – 32,759%, $p<0,0001$; 3-я группа – 55,172%; $p<0,05$), они отличались болезненностью (1-я группа – $p<0,01$; 3-я группа – $p<0,01$). У психически здоровых женщин с бесплодием количество менструальных выделений значимо чаще являлось обычным ($p<0,01$) либо скудным ($p<0,05$). У психически больных женщин со вторичным бесплодием отмечены скудные менструальные выделения ($p<0,05$). Психически здоровые и психически больные женщины с бесплодием имели различное

восприятие менархе, свидетельствующее о готовности организма к деторождению. В группах психически больных женщин с бесплодием достоверно чаще встречалась неадекватная эмоциональная реакция на менархе в виде испуга, страха либо радости (2-я группа – $p<0,01$; 4-я группа – $p<0,05$).

В настоящем исследовании не установлено изменения менструального цикла у женщин после замужества. В группе психически больных женщин с первичным бесплодием установлен более поздний средний возраст начала половой жизни ($p<0,00001$). Показатели регулярности и удовлетворенности половой жизнью значимо различались в группах психически здоровых женщин с бесплодием ($p<0,01$).

Таким образом, в группе психически больных женщин с первичным бесплодием установлены более поздний возраст начала menses, их нерегулярность, скудные или обильные менструальные выделения, неадекватная эмоциональная реакция на менархе в виде испуга, страха, радости, нерегулярная половая жизнь, неудовлетворенность половой жизнью.

Наступление беременности значимо чаще отмечалось у психически здоровых женщин с первичным бесплодием ($p<0,001$), выкидыши – у психически больных женщин со вторичным бесплодием ($p<0,001$), табл. 6.

Аборты чаще делали психически здоровые женщины с бесплодием (1-я группа, $p<0,001$). Данный факт свидетельствует о лучшей способности психически здоровых женщин распоряжаться своими репродуктивными правами.

По показателю «восстановление менструаций после родов» установлены различия на уровне статистической тенденции в группе женщин со вторичным бесплодием и психическими расстройствами ($p<0,001$).

Гинекологические заболевания значимо чаще отмечались у женщин со вторичным бесплодием и психическими расстройствами (3-я группа; $p < 0,001$). Гинекологические операции (диагностическая лапароскопия, удаление маточных труб) чаще делали психически здоровые женщины с бесплодием, что может объясняться лучшей сохранностью психических процессов, адекватным восприятием родительской функции ($p < 0,001$).

Предменструальный синдром (ПМС) встречался у женщин во всех группах. Он возникал в среднем за 5 дней до начала менструации у психически здоровых женщин с бесплодием (1-я группа – Ме [5,0; 10,0]; $p < 0,001$) и 4 дня у психически больных женщин со вторичным бесплодием (4-я группа – Ме [3,0; 4,0]). Продолжительность ПМС в группах психически здоровых женщин оказалась больше, однако различия не достигали степени значимости.

Проявления ПМС представлены вегетососудистыми, обменно-эндокринными и психическими симптомами. В группах женщин с бесплодием и психическими расстройствами преобладали психические его проявления (2-я группа – $p < 0,001$; 4-я группа – $p < 0,001$).

Значимые статистические различия установлены в отношении вегетососудистых ($p < 0,01$) и обменно-эндокринных ($p < 0,05$) проявлений ПМС в группе женщин с первичным бесплодием и психическими расстройствами. Психически здоровые женщины с первичным бесплодием достоверно чаще ($p < 0,01$) прибегали к лечению проявлений ПМС с использованием анальгетиков, спазмолитиков. Ухудшение состояния в период овуляции значимо чаще наблюдалось в группе психически больных женщин с первичным бесплодием ($p < 0,01$).

Обсуждение

Результаты исследования позволили установить взаимосвязь и взаимовлияние показателей менструальной и репродуктивной функций и психического состояния женщин с различными видами бесплодия [7, 8].

Основываясь на полученных данных, можно с большой степенью достоверности утверждать, что наличие психической патологии у женщин является наиболее частой причиной диагностики бесплодия с неустановленным этиологическим фактором – идиопатического бесплодия. Это подтверждает существующее мнение о влиянии измененного психического состояния на клиническое течение бесплодия [20].

При сочетанном течении психической и акушерско-гинекологической патологии у женщин отмечается нарушение социальной, семейной и трудовой адаптации, что усугубляет состояние их психического здоровья и делает сомнительным медицинский прогноз в отношении потенциального материнства [7, 8]. Более низкий образовательный уровень, затруднения в коллективной деятельности, снижение трудоспособности в динамике психического расстройства, дисгармоничные взаимоотношения с партнером, приверженность психофармакотерапии могут опосредованно усугублять имеющиеся психические проблемы, запуская механизм «зубчатого колеса». Речь идет о ситуации, когда один из ведущих дестабилизирующих факторов (качество жизни, факт наличия бесплодия, стрессовые воздействия) выходит на первый план и потенцирует действие остальных [21, 22].

По результатам исследования менструально-генеративная функция пациентов в анализируемых группах достоверно различается по ряду показателей. В группе психически больных женщин с первичным бесплодием установлены более поздний возраст начала менструаций, их нерегулярность, скудные или обильные менструальные выделения, неадекватная эмоциональная реакция на менархе в виде испуга, страха, радости, не-

регулярность половой жизни и неудовлетворенность ей. Как следствие нарушения менструальной функции снижается и репродуктивная способность таких женщин.

Полученные данные позволили подтвердить существующее мнение о выраженном влиянии на репродуктивную функцию женщин эндогенных психических расстройств (шизофрения, биполярное расстройство), когда у них наблюдается более низкая фертильность по сравнению с популяцией, большая частота спонтанных выкидышей и мертворождений [23]. Беременность значимо чаще наступала в группе психически здоровых женщин с первичным бесплодием. По показателю выкидышей установлены значимые различия в группах женщин со вторичным бесплодием и психическими расстройствами.

Тяжесть имеющегося психического расстройства оказывала влияние на регулярность менструального цикла у женщин с первичным бесплодием: 13 из 84 женщин 2-й группы отличались легким течением психических расстройств, у 10 наблюдалась стойкая ремиссия. Остальные (71 обследованная женщина) сообщали об изменении своего менструального цикла в моменты ухудшения психического состояния, вплоть до полного прекращения месячных. Подобная тенденция прослеживалась в 4-й группе, где регулярный менструальный цикл наблюдался лишь у 4 (11,1%) женщин из 36. Это свидетельствует о том, что нормально протекающая менструация выступает показателем не только соматического, но и психического состояния женщины [1].

Состояние психического здоровья женщины обуславливает ее способность распоряжаться своими репродуктивными правами. В исследовании установлено, что аборт чаще совершали психически здоровые женщины. Несмотря на достаточно широкую распространенность гинекологической патологии у женщин во всех группах, гинекологические операции (диагностическая лапароскопия, удаление маточных труб) чаще совершали психически здоровые женщины с бесплодием, что может объясняться лучшей сохранностью психических процессов, адекватным восприятием родительской функции, а также желанием реализовать ведущую для большинства женщин биологическую и социальную потребность в материнстве [24].

Несмотря на наличие ПМС у женщин во всех группах, значимые статистические различия установлены в отношении психических его проявлений в группах женщин с бесплодием и психическими расстройствами, вегетососудистых и обменно-эндокринных – у женщин с первичным бесплодием и психическими расстройствами. Психически здоровые женщины с первичным бесплодием достоверно чаще прибегали к лечению проявлений ПМС с использованием анальгетиков, спазмолитиков.

Ухудшение состояния в период овуляции чаще наблюдалось у психически больных женщин с первичным бесплодием.

Таким образом, результаты исследования подтвердили, что менструальная и репродуктивная функции женщин тесным образом связаны с их психическим состоянием. Предикторами бесплодия со стороны психического здоровья являются раннее начало и хроническое течение психического расстройства, тяжесть и длительность обострений, короткие и неполные ремиссии, формирование изменений личности или дефекта в результате психического заболевания. Данный факт необходимо учитывать при выяснении причин бесплодия, особенно идиопатического варианта, а также при выборе терапевтической тактики, поскольку нормализация психического состояния женщины может способствовать восстановлению ее репродуктивной функции.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КГМУ (протокол №6 от 28.05.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Kursk State Medical University (protocol №6 dated 28.05.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Иванец Н.Н., Тювина Н.А., Воронина Е.О., Балабанова В.В. Характеристика репродуктивной функции у женщин, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством. *Акушерство и гинекология*. 2019;3:92-7 [Ivanets NN, Tyuvina NA, Voronina EO, Balabanova VV. Characteristics of reproductive function in women with the recurrent depressive disorder. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;3:92-7 (in Russian)].
- Тювина Н.А., Морозова В.Д., Николаевская А.О., Ильченко К.Н. Особенности эмоционального реагирования у женщин с первичным бесплодием. В сб.: Актуальные проблемы психолого-педагогического и медико-социального сопровождения высшего образования: интеграция науки и практики. Материалы IX научно-практической конференции. Сост. Н.Л. Перевезенцева. Хабаровск, 2022; с. 64-73 [Tyuvina NA, Morozova VD, Nikolaevskaia AO, Il'chenko KN. Osobennosti emotsional'nogo reagirovaniia u zhenshchin s pervichnym besplodiem. V sb.: Aktual'nyie problemy psikhologo-pedagogicheskogo i mediko-sotsial'nogo soprovozhdeniia vysshego obrazovaniia: integratsiia nauki i praktiki. Materialy IX nauchno-prakticheskoi konferentsii. Sost. NL Perevezentseva. Khabarovsk, 2022; p. 64-73 (in Russian)].
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393-406.
- Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2022 Dec 19.
- Katz DJ, Teloken P, Shoshany O. Male infertility – The other side of the equation. *Aust Fam Physician*. 2017;46(9):641-6.
- Lolak S, Rashid N, Wise TN. Interface of Women's Mental and Reproductive Health. *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7(3):220-7. DOI:10.1007/s11920-005-0057-9
- Тювина Н.А., Николаевская А.О. Роль психологических и психопатологических факторов в генезе идиопатического бесплодия. *Психиатрия*. 2022;20(1):110-9 [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. The Role of Psychological and Psychopathological Factors in the Genesis of Idiopathic Infertility. *Psikhiatriia*. 2022;20(1):110-9 (in Russian)].

- Тювина Н.А., Николаевская А.О., Морозова В.Д. Современные вспомогательные репродуктивные технологии: нейropsихиатрические, социально-психологические, морально-этические аспекты. *Российский психиатрический журнал*. 2021;6:88-96 [Tyuvina NA, Nikolaevskaia AO, Morozova VD. Sovremennyye vspomogatel'nyie reproduktivnyie tekhnologii: neiropsikhiatricheskie, sotsial'no-psikhologicheskie, moral'no-eticheskie aspekty. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2021;6:88-96 (in Russian)].
- Gao L, Qu J, Wang AY. Anxiety, depression and social support in pregnant women with a history of recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *J Reprod Infant Psychol*. 2020;38(5):497-508. DOI:10.1080/02646838.2019.1652730
- Crawford NM, Hoff HS, Mersereau JE. Infertile women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments. *Hum Reprod*. 2017;32(3):582-7.
- Xu H, Ouyang N, Li R, et al. The effects of anxiety and depression on in vitro fertilization outcomes of infertile Chinese women. *Psychol Health Med*. 2017;22(1):37-43.
- Gdańska P, Drozdowicz-Jastrzębska E, Grzechocińska B, et al. Anxiety and depression in women undergoing infertility treatment. *Ginek Pol*. 2017;88(2):109-12.
- Szkodziak F, Krzyżanowski J, Szkodziak P. Psychological aspects of infertility. A systematic review. *J Int Med Res*. 2020;48(6):30060520932403. DOI:10.1177/0300060520932403
- Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация репродукции человека. Клинические рекомендации. Женское бесплодие. Утверждены Минздравом РФ. 2021–2022–2023. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/641_1. Ссылка активна на 05.05.2022 [Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, Rossijskaya associaciya reprodukcii cheloveka. Klinicheskie rekomendacii. Zhenskoe besplodie. Utverzhdeny Minzdravom RF. 2021–2022–2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/641_1. Accessed: 05.05.2022 (in Russian)].
- Fallahzadeh H, Zareei Mahmood Abadi H, Momayyezi M, et al. The comparison of depression and anxiety between fertile and infertile couples: a meta-analysis study. *Int J Reprod Biomed*. 2019;17(3):153-62.
- World Health Organization, 2022. Available at: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1. Accessed: 05.05.2022.
- Mukhtar HB, Shaman A, Mirghani HO, Almasalmah AA. The Outcome of Assisted Reproductive Techniques among Couples with Male Factors at Prince Khalid Bin Sultan Fertility Centre, Kingdom of Saudi Arabia. *Maced J Med Sci*. 2017;5(5):603-7.
- Rasoulzadeh Bidgoli M, Latifnejad Roudsari R, Montazeri A. The effectiveness of a collaborative infertility counseling (CIC) on pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization: a randomized trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):728. DOI:10.1186/s12884-020-03417-6
- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356.
- Reardon DC. The abortion and mental health controversy: A comprehensive literature review of common ground agreements, disagreements, actionable recommendations, and research opportunities. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118807624. DOI:10.1177/2050312118807624
- Luk BHK, Loke AY. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of life of couples: a systematic review. *J Sex Marital Ther*. 2015;41(6):610-25.
- Jisha PR, Thomas I. Quality of life and infertility: influence of gender, years of marital life, resilience, and anxiety. *Psychol Stud*. 2016;61:159-69.
- Петрова Н.Н., Аристов Т.А., Склиарова А.Ю. Влияние гендерных характеристик на психическую адаптацию больных эндогенными заболеваниями. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2007;1:46-51 [Petrova NN, Aristova TA, Skliarova Iu. Vliianie gendernykh kharakteristik na psikhicheskuiu adaptatsiiu bol'nykh endogennymi zabollevaniami. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2007;1:46-51 (in Russian)].
- Тювина Н.А., Николаевская А.О. Бесплодие и психические расстройства у женщин. Сообщение 2. *Неврология, нейropsихиатрия, психосоматика*. 2020;12(1):93 [Tyuvina NA, Nikolaevskaya AO. Infertility and mental disorders in women. Communication 2. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(1):93 (in Russian)].

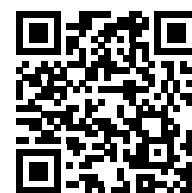
Статья поступила в редакцию /

The article received: 26.07.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.05.2023



OMNIDOCOR.RU

Эффективность секнидазола в терапии бактериального вагиноза

О.Ф. Серова^{1,2}, Г.М. Шмелева¹, Н.В. Шутикова^{✉1,2}

¹ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха, Россия;

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Бактериальный вагиноз – инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, который связан с дисбиозом вагинального биотопа.

Цель. Провести оценку клинической эффективности и безопасности препарата Секнидокс в терапии бактериального вагиноза у женщин 20–59 лет.

Материалы и методы. В исследование включили 30 пациенток с бактериальным вагинозом, однократно принимавших препарат секнидазол (Секнидокс) в дозе 2 г, средний возраст – 31,1±4,7. Все участницы наблюдались у акушера-гинеколога в течение двух визитов.

Результаты. Использование лекарственной терапии обеспечивало санацию влагалища. Отмечена нормализация клинической и лабораторной симптоматики.

Заключение. Назначение препарата секнидазол обеспечило большую терапевтическую эффективность и привело к нормализации состава влагалищной микрофлоры.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, секнидазол, Секнидокс

Для цитирования: Серова О.Ф., Шмелева Г.М., Шутикова Н.В. Эффективность секнидазола в терапии бактериального вагиноза. Гинекология. 2023;25(2):202–206. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202257

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Secnidazol's effectiveness for the bacterial vaginosis treatment

Olga F. Serova^{1,2}, Galina M. Shmeleva¹, Natalia V. Shutikova^{✉1,2}

¹Moscow Regional Perinatal Centre, Balashikha, Russia;

²Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Abstract

Background. Bacterial vaginosis is an infectious non-inflammatory syndrome with polymicrobial etiology associated with dysbiosis of the vaginal biotope.

Aim. To assess the clinical efficacy and safety of Secnidox in treating bacterial vaginosis in women 20–59 years.

Materials and methods. The study included 30 patients (mean age 31.1±4.7 years) with bacterial vaginosis who received 2 g of secnidazole (Secnidox) as a single dose. All patients were followed up by an obstetrician-gynecologist at two visits.

Results. Secnidazole provided sanitation of the vagina. Normalization of clinical symptoms and laboratory tests was reported.

Conclusion. Secnidazole showed good therapeutic efficacy and normalization of the vaginal microflora.

Keywords: bacterial vaginosis, secnidazole, Secnidox

For citation: Serova OF, Shmeleva GM, Shutikova NV. Secnidazol's effectiveness for the bacterial vaginosis treatment. Gynecology. 2023;25(2):202–206.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202257

В последние годы отмечается тенденция к снижению рождаемости. Именно поэтому сохранение и укрепление репродуктивного потенциала каждой женщины является основной задачей врача – акушера-гинеколога. Сохранение полноценной микробиоты влагалища как одного из факторов защиты репродуктивной системы в целом имеет принципиальное значение [1, 2].

В норме pH влагалищного секрета составляет 3,8–4,2, что обусловлено продукцией молочной кислоты лактобациллами, препятствующими росту других видов бактерий, которые в норме вегетируют во влагалище. При дестабилизации экосистемы влагалища снижается количество лактобацилл

и увеличивается pH влагалищного секрета – более 4,5, формируются условия для размножения гарднерелл, облигатно-анаэробных бактерий, вегетирование которых еще больше угнетает нормальную лактофлору и стимулирует рост условно-патогенных микроорганизмов. Когда слизистая оболочка теряет барьерные функции, создаются условия и для роста патогенных микроорганизмов.

Факторами развития бактериального вагиноза (БВ) являются длительная и нерациональная антибиотикотерапия, гормональные нарушения, иммунологические сдвиги, частая смена половых партнеров, хирургические вмешательства, гормонотерапия, использование внутриматочной

Информация об авторах / Information about the authors

✉Шутикова Наталья Вячеславовна – канд. мед. наук, зав. организационно-методическим отд. ГБУЗ МО МОПЦ, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». E-mail: omo_2012@mail.ru; ORCID: 0009-0002-7391-9598

✉Natalia V. Shutikova – Cand. Sci. (Med.), Moscow Regional Perinatal Centre, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: omo_2012@mail.ru; ORCID: 0009-0002-7391-9598

спирали [3]. В настоящее время БВ рассматривают как полимикробный невоспалительный вагинальный синдром, возникающий из-за резкого дисбаланса вагинальной микрофлоры, который вызван замещением доминирующих микроорганизмов рода *Lactobacillus* ассоциацией различных бактерий [4].

Частота распространения БВ в популяции колеблется от 12 до 80%, причем у женщин с патологическими вагинальными белями частота его выявления составляет до 87% [5]. Особое опасение вызывает тот факт, что у каждой второй женщины БВ протекает бессимптомно и может быть обнаружен только во время рутинного осмотра и взятия мазка. Каждая третья женщина, даже имея явные симптомы БВ, длительно не обращается к врачу, что усложняет не только своевременную диагностику, но и дальнейшее лечение. Заболевание не представляет непосредственной опасности для жизни женщины, однако является фактором риска развития осложнений беременности: самопроизвольных абортов, интраамниотической инфекции, преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела. У женщин с БВ могут развиваться эндометрит и сепсис после кесарева сечения. В настоящее время БВ рассматривают как одну из причин развития инфекционных осложнений после гинекологических операций и абортов, воспалительных заболеваний органов малого таза, перитонита, абсцессов органов малого таза при введении внутриматочных контрацептивов. Длительное течение БВ является одним из факторов риска развития неоплазий шейки матки, а также повышенной восприимчивости к инфекциям, передаваемым половым путем, особенно к ВИЧ и генитальному герпесу [2, 6]. По Международной классификации болезней БВ зарегистрирован как N89.8 – «Другие невоспалительные болезни влагалища» [1, 7].

Диагноз БВ устанавливают на основании не менее чем 3 из 4 критериев Амсея [6, 8]:

- выделения из влагалища – густые, гомогенные, беловато-серые, с неприятным запахом;
- значение pH вагинального отделяемого больше 4,5;
- положительный результат аминотеста (появление «рыбного» запаха при смешивании на предметном стекле вагинального отделяемого с 10% раствором гидроксида калия в равных пропорциях);
- обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании вагинального отделяемого.

В настоящее время БВ выделен из категории неспецифических вагинитов в нозологическую форму. К нему относят патологические состояния во влагалище, сопровождающиеся нарушениями качественного и количественного состава нормальной микрофлоры и не связанные с бактериальными инфекциями, передаваемыми половым путем, грибами или простейшими [2, 6].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями эрадикационная терапия БВ показана небеременным женщинам только в случае симптомов БВ (около 50% всех случаев) [9]. Основным же направлением в лече-

нии должна быть элиминация повышенного количества анаэробных микроорганизмов, что достигается с помощью этиотропных препаратов группы 5-нитроимидазола или клиндамицина. Одним из представителей группы 5-нитроимидазола является секнидазол, производное 5-нитроимидазола нового поколения, широко применяемый во многих странах для лечения протозойных инфекций. В Российской Федерации препарат более 10 лет назад зарегистрирован для лечения трихомониаза, амебиаза, лямблиоза. По сравнению с метронидазолом и тинидазолом секнидазол обладает большим периодом полувыведения, что позволяет применять его однократно в дозе 2 г.

В настоящее время все специалисты признают, что наиболее важным маркером БВ является наличие бактерий *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. E. De Backer и соавт. оценивали чувствительность 16 штаммов *A. vaginae* к метронидазолу и секнидазолу *in vitro* методом разведения в агаре. Диапазон минимальной ингибирующей концентрации для метронидазола – от 4 до 64 мг/л, для секнидазола – от 4 до 128 мг/л. На основании этих данных можно сделать вывод, что активность секнидазола аналогична активности метронидазола [10]. Доказывают микробиологический профиль секнидазола также результаты исследования М. Petrini и соавт., которые изучали чувствительность бактерий, выделенных у 605 пациенток с БВ (Исследовательский институт женщин, Питтсбург, Пенсильвания, США) [11].

Клиническую эффективность однократной дозы секнидазола при БВ изучали в двух основных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Оказалось, что секнидазол в дозе 2 г был эффективнее плацебо и приводил к клиническому излечению на 30-й день 53,3 и 67,7% пациенток соответственно, а к микробиологическому – 43,9 и 40,3% соответственно [12, 13].

Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам – довольно сложная и многогранная проблема, затрагивающая каждого человека. Уже принято множество конструктивных решений и действий на мировом и государственном уровнях для борьбы с данным феноменом. Стратегия борьбы с антибиотикорезистентностью микроорганизмов не ограничивается сокращением использования антибиотиков и ужесточением норм их применения в медицине. Она включает и поиски оптимального лечения с помощью индивидуального подхода к пациентам.

В последние десятилетия отмечен рост устойчивости *G. vaginalis* к метронидазолу. Еще в 1993 г. E. Goldstein и соавт. [14] сообщили о выявлении почти 20% штаммов *G. vaginalis*, резистентных к метронидазолу, а уже в 2002 г. те же исследователи отметили на территории США увеличение уровня резистентности до 29%. В 2011 г. A. Tomusiak и соавт. [15] по данным бак-посевов влагалищных мазков 321 женщины с рецидивирующим БВ выявили 68% резистентных к метронидазолу штаммов *G. vaginalis*. Кроме того, одной из возможных причин неэффективности терапии метронидазолом является низкая комплаентность пациенток. Диспепсические реакции при приеме внутрь и местные при

Серова Ольга Федоровна – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ МО МОПЦ, гл. внештат. акушер-гинеколог Минздрава Московской области, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна». ORCID: 0000-0002-4088-4619

Шмелева Галина Михайловна – акушер-гинеколог, зам. глав. врача по поликлиническому разделу работы ГБУЗ МО МОПЦ; ORCID: 0009-0005-1311-5928

Olga F. Serova – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Perinatal Centre, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center. ORCID: 0000-0002-4088-4619

Galina M. Shmeleva – Obstetrician-Gynecologist, Moscow Regional Perinatal Centre; ORCID: 0009-0005-1311-5928

использовании интравагинально являются частой причиной прерывания курса терапии* [16].

По поводу сформировавшейся резистентности *G. vaginalis* и связанной в том числе и с этим фактором высокой частоты рецидивов установлено, что более 1/2 пациенток, получавших метронидазол перорально по поводу БВ, испытывают рецидив: 58% сообщили о рецидиве через 1 год в проспективном исследовании перорального приема метронидазола по 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Частота кратковременного рецидива (через 1 и 2 мес) составляла от 30 до 40% с тинидазолом по 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней [13].

Последние данные показали, что БВ связан с развитием сцепленной полимикробной биопленки, содержащей большое количество *G. vaginalis* и меньшее число бактерий, ассоциированных с БВ. К особенностям такого БВ относят затяжное течение процесса, склонность к хронизации, повышенную вероятность диссеминации возбудителя, неэффективность традиционной терапии.

Учитывая изменение таксономического статуса многих микроорганизмов, связанных с БВ, в том числе увеличение резистентности к клиндамицину среди анаэробных изолятов, возникает необходимость поиска новых путей лечения данной патологии [17].

Цель исследования – провести оценку клинической эффективности и безопасности препарата Секнидокс в терапии БВ у женщин 20–59 лет.

Материалы и методы

Длительность исследования: 3,5 мес. Сроки проведения: 1 октября 2022 г. – 21 декабря 2022 г. Дизайн: открытое клиническое проспективное несравнительное контролируемое исследование. Критерии включения: возраст женщины 20–59 лет, диагностированный БВ, отсутствие беременности на момент исследования, отсутствие выявленных онкологических заболеваний на момент исследования, добровольное информированное согласие на участие. Критерии исключения: возраст менее 20 лет, сведения в анамнезе о повышенной чувствительности и/или индивидуальной непереносимости препарата, тяжелая экстрагенитальная патология, отказ от участия.

Постановка диагноза и оценка эффективности терапии основывались на данных объективного клинического статуса участниц и результатов лабораторных исследований. Все пациентки наблюдались у врача в течение двух визитов. Во время первого визита врач – акушер-гинеколог выяснял жалобы пациентки, проводил сбор анамнеза, гинекологический осмотр, забор биологического материала, с последующим проведением лабораторных исследований и pH-метрии. Второй визит проводили через 7 дней после окончания приема препарата Секнидокс. Препарат применяли однократно в дозировке 2 г (2 таблетки) перед едой, запивая водой. Эффективность терапии оценивали по данным клинической симптоматики и лабораторных исследований, наличию или отсутствию нежелательных явлений и pH-метрии. По результатам лабораторной диагностики в ряде случаев пациенткам назначали курс реабилитационной терапии, направленный на восстановление микробиоты влагалища.

Результаты

В соответствии с результатами клинико-лабораторных исследований и анамнестических данных всем пациенткам поставлен диагноз БВ. Жалобами были местный дискомфорт,

Таблица 1. Результаты pH-метрии до начала лечения и после его завершения

Table 1. Pre- and post-treatment pH results

	До	После
pH-метрия	5,4±0,5 (4,58–6,2)	3,9±0,3 (3,2–4,4)

Таблица 2. Результаты микроскопии мазка до начала лечения и после его завершения

Table 2. Pre- and post-treatment smear microscopy results

	До, абс. (%)	После, абс. (%)
<i>Эпителий плоский</i>		
Большое количество	14 (46,7)	–
Сплошь	16 (53,3)	–
Единичный	0	30 (100)
<i>Лейкоциты</i>		
20–40	15 (50,0)	–
Единичные	–	30 (100)
<i>Коккобациллы</i>		
Обильные	27 (90,0)	30 (100)
Скучные	3 (10,0)	–
<i>Диплококки</i>		
Есть	27 (90,0)	29 (96,7)
Нет	3 (10,0)	1 (3,3)
<i>Трихомонады</i>		
Есть	30 (100)	1 (3,3)
Нет	–	29 (96,7)
<i>Дрожжевые клетки</i>		
Есть	30 (100)	30 (100)
Нет	–	–

Таблица 3. Оценка жалоб пациенток до и после начала лечения

Table 3. Assessment of patient complaints before and after the start of treatment

Характер жалоб	До, абс. (%)	После, абс. (%)
Выделения из половых путей	30 (100)	3 (10)
Запах из половых путей	30 (100)	3 (10)
Дискомфорт в области наружных половых органов	30 (100)	3 (10)

зуд, жжение, обильные патологические выделения из влагалища; 12,5% (n=4) указывали на наличие медицинских абортов в анамнезе; 59,4% женщин имели эпизоды БВ в анамнезе. Ни одной из участниц исследования в анамнестическом лечении БВ не назначали пробиотики. В нашем исследовании всем пациенткам рекомендовали прием пробиотиков.

Каждая третья женщина, вошедшая в исследование (31,3%), имела то или иное хроническое заболевание (в компенсированной форме). Во время осмотра при помощи тест-полосок определяли степень кислотности отделяемого влагалища, показатели которой у всех находились в диапазоне 4,5 и более, т.е. превышали значения, характерные для нормоценоза. У 32% женщин выявлена патология слизистой оболочки влагалища: атрофия – 2,3%, гипотрофия – 15,0%. С нашей точки зрения, эти изменения обусловлены тем, что при длительном воспалении слизистого слоя происходят его структурные и дистрофические изменения и нарушается процесс регенерации.

БВ является одним из предрасполагающих факторов самопроизвольного выкидыша в I триместре беременности, что обуславливает тот факт, что 12% женщин имели репродуктивные потери в анамнезе. Одним из этапов лечения БВ является восстановление окислительно-восстанови-

*Solosec (secnidazole). Symbiomix Therapeutics LLC; September 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209363s000lbl.pdf. Accessed: 23.01.2023.

тельного потенциала влагалища ($\text{pH} \leq 4,5$). Доминирующие микроорганизмы у женщин репродуктивного возраста – молочнокислые бактерии, которые составляют 95–98% всей микрофлоры влагалища. Лактобактерии подавляют размножение патогенных микроорганизмов, создают кислую реакцию среды ($\text{pH} = 3,8\text{--}4,5$). Препарат Секнидокс (секнидазол) привел к нормализации кислотно-щелочного равновесия. Данные представлены в табл. 1

Микроскопия мазка является «золотым стандартом» для диагностики БВ, поскольку позволяет оценить общую микробную обсемененность, состояние эпителия влагалища, наличие и выраженность воспаления. При микроскопии мазка у 100% женщин был выявлен БВ (табл. 2).

Результат анализа показателей микроскопии мазка свидетельствует о положительном влиянии Секнидокса на патогенную микрофлору: отмечена нормализация биотопа влагалища, а именно доминирование лактобактерий, минимальное количество грамотрицательной микрофлоры, отсутствие лейкоцитов. После курса лечения пациентки отмечали отсутствие неприятного запаха из половых путей и улучшение качества жизни (табл. 3).

Заключение

В нашем исследовании лабораторная и клиническая оценка после лечения БВ препаратом Секнидокс показала значимые положительные результаты. Учитывая клиническую и микробиологическую эффективность, однократный режим приема препарата секнидазол может быть рекомендован в качестве альтернативного средства лечения пациенток с БВ (в том числе и в сочетании с трихомониазом).

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 ГБУЗ МО МОПЦ (протокол №8 от 18.08.22). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Moscow Regional Perinatal Centre (protocol №8, 18.08.22). 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 and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., и др. Биocenоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: изменения и коррекция во время беременности. *Инфекции в гинекологии*. 2010;68(3):108-11 [Voroshilina ES, Tumbinskaya LV, Donnikov AE, et al. Vaginal biocenosis in the context of quantitative PCR: changes and correction during pregnancy. *Infections in gynecology*. 2010;68(3):108-11 (in Russian)].
2. Гродницкая Е.Э., Шаманова М.Б., Палей О.С., Курцер М.А. Микробиocenоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в поздние сроки гестации в анамнезе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2011;11(1):22-5 [Grodnitskaya EE, Shamanova MB, Paley OS, Kurtser MA. Vaginal microbiocenosis and ways for its correction in women with a history of habitual abortion in late gestation periods. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2011;11(1):22-5 (in Russian)].
3. Папашева А.К. Бактериальный вагиноз, методы коррекции микроценоза влагалища с помощью препарата Секнидокс. *Вестник хирургии Казахстана*. 2013;1(33):42 [Papashева AK. Bakterial'nyj vaginóz, metody korrektsii mikroceenoza vlagalishcha s pomoshch'yu preparata Seknidoks. *Vestnik hirurgii Kazahstana*. 2013;1(33):42 (in Russian)].
4. Donati L, Di Vico A, Nucci M, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(4):589-600. DOI:10.1007/s00404-009-1318-3
5. Карапетян Т.Э., Антонов А.Р. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование). *Акушерство и гинекология*. 2010;4:59-63 [Karapetyan TE, Antonov AR. Significance of vaginal opportunistic infections in the development of fetal and neonatal infection (a retrospective study). *Obstetrics and Gynecology*. 2010;4:59-63 (in Russian)].
6. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н., и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*. 2012;7:59-66 [Kira EF, Prilepskaya VN, Kostava MN, et al. Modern approaches to the choice of locally applied drug in the therapy of bacterial vaginosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2012;7:59-66 (in Russian)].
7. Пестрикова Т.Ю., Молодцова Л.Ю. Принципы терапии бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2006;5:81-4 [Pestrikova TYu, Molodcova LYu. Principy terapii bakterial'nogo vaginoza i vaginal'nogo kandidoza u beremennyh. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2006;5:81-4 (in Russian)].
8. Trama JP, Pascal KE, Zimmerman J, et al. Rapid detection of Atopobium vaginae and association with organisms implicated in bacterial vaginosis. *Mol Cell Probes*. 2008;22(2):96-102. DOI:10.1016/j.mcp.2007.08.002
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginitis in nonpregnant patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet Gynecol*. 2020;135(1):e1-17. DOI:10.1097/AOG.0000000000003604
10. De Backer E, Dubreuil L, Brauman M, et al. In vitro activity of secnidazole against Atopobium vaginae, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(5):470-2. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.02852.x
11. Petrina MAB, Cosentino LA, Rabe LK, Hillier SL. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe*. 2017;47:115-9. DOI:10.1016/j.anaerobe.2017.05.005
12. Hillier SL, Nyirjesy P, Waldbaum AS, et al. Secnidazole treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):379-86. DOI:10.1097/AOG.0000000000002135
13. Muzny CA, Kardas P. A Narrative Review of Current Challenges in the Diagnosis and Management of Bacterial. *Sex Transm Dis*. 2020;47(7):441-6. DOI:10.1097/OLQ.0000000000001178
14. Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, et al. In vitro activities of Garenoxacin (BMS 284756) against 108 clinical isolates of Gardnerella vaginalis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(12):3995-6. DOI:10.1128/AAC.46.12.3995-3996.2002
15. Tomusiak A, Strus M, Heczko PB. Lekowrażliwość szczepów Gardnerella vaginalis wyizolowanych z przypadków bakteryjnej waginosis. *Ginekolog Pol*. 2011;82(12):900-4 [Tomusiak A, Strus M, Heczko PB. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis isolated from cases of bacterial vaginosis. *Ginekolog Pol*. 2011;82(12):900-4 (in Polish)].
16. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Ших Е.В. Клинико-фармакологическое обоснование принципов терапии бактериальных вагинозов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(3):134-45 [Lazareva NB, Rebrova EV, Ryazanova AYU, Shikh EV. Clinical and pharmacological rationale for principles of therapy for bacterial vaginosis. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(3):134-45 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-3-134-145
17. Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Клиническая фармакология секнидазола. Научное издание. СПб: ООО «Скифия-принт». 2021 [Shih EV, Lazareva NB, Klinicheskaya farmakologiya seknidazola. Nauchnoe izdanie. Saint Petersburg: ООО "Skifiya-print". 2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Современные возможности нормализации и сохранения качества слизистых в гинекологии. Проспективное исследование

Л.С. Сотникова 

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;
Российская Ассоциация специалистов по эстетической гинекологии, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Представлено исследование возможности оздоровления и восстановления качества слизистых генитального тракта на фоне применения вагинальных интимных гелей.

Цель. Определить клиническую эффективность специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® при решении проблем нарушений качества состояния слизистых вульвы и влагалища.

Материалы и методы. Для анализа клинической эффективности применения косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® сформированы 2 группы женщин. Первую группу составили 30 человек в возрасте от 25 до 55 лет с клиническими симптомами атрофических изменений слизистых генитального тракта и отсутствием нормальной влагалищной микрофлоры. С целью интимной гигиены данной группе предложен для регулярного применения гель для интимной гигиены Флорагель® курсом на 1 мес. Вторую группу составили 30 человек в возрасте от 25 до 55 лет с клиническими симптомами атрофических изменений слизистых генитального тракта различной этиологии. С целью интимной гигиены данной группе предложен для регулярного применения гель для интимной гигиены Вагиженаль® курсом на 1 мес. Гели применялись регулярно 2 раза в сутки утром и вечером, они наносились тонким слоем после гигиенических процедур. Оценка клинической эффективности применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® проводилась с учетом клинической эффективности, показателей гинекологического статуса, показателей микроскопического и микробиологического исследований влагалищного содержимого (система «Фемофлор»), определения показателей индекса вагинального здоровья, показателей неспецифической иммунной защиты влагалища – уровней интерферона γ , интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 в содержимом влагалища методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Как показали данные опросников и беседы с пациентками, применение специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® сопровождалось достоверным улучшением ($p < 0,05$) клинических симптомов: изменение в лучшую сторону характера выделений, исчезновение неприятного запаха и зуда, улучшение качественного состояния слизистых влагалища и вульвы. При специальном гинекологическом осмотре выявлены достоверные изменения характеристик визуального морфофункционального состояния слизистых влагалища и вульвы. При курсовом применении специальных косметических гелей для интимной гигиены положительный эффект зарегистрирован у 90% ($n=27$) пациенток ($p < 0,05$), применявших гель Флорагель®, и у 80% ($n=24$) пациенток, применявших гель Вагиженаль®.

Заключение. Полученные данные демонстрируют высокую эффективность применения гелей Флорагель® и Вагиженаль® для восстановления нормальной микрофлоры и увлажнения слизистых путем оптимизации микробиологических показателей, улучшения индекса вагинального здоровья и показателей местного иммунитета. На основании полученных результатов исследования можно достоверно говорить о наличии у специальных гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® определенных не только косметических, но и терапевтических свойств.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, генитоуринарный менопаузальный синдром, бактериальный вагиноз, вагинальные интимные гели, Флорагель, Вагиженаль

Для цитирования: Сотникова Л.С. Современные возможности нормализации и сохранения качества слизистых в гинекологии. Проспективное исследование. Гинекология. 2023;25(2):207–214. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202206

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Несмотря на значительный прогресс в изучении качественного и количественного состава микрофлоры влагалища, остается много спорных вопросов, связанных не столько с диагностикой и лечением воспалительных процессов, сколько с проблемой трофических нарушений, определяющих низкое качество и морфофункциональное состояние слизистых генитального тракта [1]. Тазовая дисфункция в настоящее время имеет ведущее патогенетическое значение в формировании стойких нарушений состояния влагалищной микрофлоры. Одним из перспективных направлений современной медицины является эстетическая и реконструктивная гинекология, которая с помощью малоинвазивных методов помогает устранить врожденные и возрастные недостатки, а также решить многие до этого не решаемые проблемы женского здоровья. Новый раздел эстетической медицины в свое время возник на стыке ра-

боты акушера-гинеколога, дерматовенеролога и врача-косметолога, однако успех развития данного направления обусловлен внедрением и результативным практическим применением именно в гинекологии. Уровень знаний и практических навыков акушера-гинеколога, прошедшего специальное дополнительное обучение, позволяет ему с успехом использовать технологии эстетической коррекции нижних отделов полового тракта для улучшения качества жизни пациенток всех возрастных категорий, устранения эстетических и функциональных недостатков деликатных частей женского тела, возрастных, посттравматических, врожденных изменений, в том числе для увеличения сексуальной привлекательности и повышения самооценки [2].

На современном этапе развития нового направления в гинекологии можно четко определить три вектора предлагаемых технологий для решения проблем интимного благополучия женщины, а именно восстановление функциональной анато-

Информация об авторе / Information about the author

 **Сотникова Лариса Степановна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СибГМУ, вице-президент Российской Ассоциации специалистов эстетической гинекологии. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3290-375X

 **Larisa S. Sotnikova** – D. Sci. (Med.), Siberian State Medical University, Russian Association of Aesthetic Medicine Specialists. E-mail: sotnikova-larisa@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3290-375X

Current methods of normalization and maintenance of mucous membranes in gynecology: A prospective study

Larisa S. Sotnikova 

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

Russian Association of Aesthetic Medicine Specialists, Moscow, Russia

Abstract

Background. The study of the recovery and restoration of the mucous membranes of the genital tract with vaginal intimate gels is presented.

Aim. To determine the clinical effectiveness of special cosmetic gels for intimate hygiene, Floragel® and Vagizhenal® for restoration of the mucous membranes of the vulva and vagina.

Materials and methods. Two groups of women were formed, Floragel® and Vagizhenal®, to analyze the clinical efficacy of cosmetic gels for intimate hygiene. Group 1 included 30 women aged 25 to 55 with clinical symptoms of genital tract mucosa atrophic changes and the absence of normal vaginal microflora. For intimate hygiene, this group regularly used the gel for intimate hygiene Floragel® for 1 month. Group 2 included 30 women aged 25 to 55 with clinical symptoms of genital tract mucosa atrophic changes of various etiologies. For intimate hygiene, this group regularly used the gel for intimate hygiene Vagizhenal® for 1 month. The gels were applied regularly, two times a day in the morning and evening, in a thin layer after hygienic procedures. Evaluation of the clinical effectiveness of special cosmetic gels for intimate hygiene Floragel® and Vagizhenal® included assessment of clinical efficacy, indicators of gynecological status, findings of microscopic and microbiological examination of vaginal discharge (Femoflor system), determination of the vaginal health index, and measurement of nonspecific immune protection of the vagina – levels of interferon γ , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-10 in the vaginal discharge using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. As shown by the questionnaires and interviews with patients, the use of special cosmetic gels for intimate hygiene, Floragel® and Vagizhenal® was associated with a significant improvement ($p < 0.05$) in clinical symptoms: an improvement of vaginal discharge, the disappearance of unpleasant odor and itching, and an improvement in the state of the vaginal mucous membranes and vulva. A special gynecological examination showed significant changes in the visual morphological and functional state characteristics of the vaginal mucosa and vulva. An improvement was reported in 90% (27) patients ($p < 0.05$) who used Floragel® and in 80% (24) patients who used Vagizhenal®.

Conclusion. The results demonstrate Floragel® and Vagizhenal® gels' high efficiency in restoring normal microflora and moisturizing mucous membranes by optimizing microbiological indicators, improving the vaginal health index and local immunity factors, indicating that special gels for intimate hygiene Floragel® and Vagizhenal® have not only cosmetic but also therapeutic properties.

Keywords: vulvovaginal atrophy, genitourinary syndrome of menopause, bacterial vaginosis, vaginal intimate gels, Floragel, Vagizhenal

For citation: Sotnikova LS. Current methods of normalization and maintenance of mucous membranes in gynecology: A prospective study. *Gynecology*. 2023;25(2):207–214.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202206

мии наружных половых органов, восстановление нормальной влагалищной микрофлоры и восстановление нормальной трофики слизистых генитального тракта. Если для восстановления нормальной влагалищной микрофлоры в практике гинеколога имеется достаточно большой арсенал предлагаемых средств, то для улучшения трофических свойств слизистых специальных средств не так много, и не все они имеют специальные лечебные показания. Абсолютно не решен на современном этапе вопрос тактики ухода и профилактики при трофических нарушениях слизистых генитального тракта [3–5].

Многочисленными научными и клиническими работами доказано, что при атрофии слизистой оболочки генитального тракта структура многослойного плоского эпителия изменяется в сторону повышения ядерно-цитоплазматического соотношения, клетки уменьшаются в размерах, снижаются количество интерстициальной жидкости и выработка гликогена в промежуточном слое эпителия, в результате чего он становится тонким, практически прозрачным и бледно-розовым. Со временем развивается поражение стромы. Слизистая оболочка становится восприимчива к различным инфекционным агентам, повышается риск возникновения воспалительных заболеваний. Важной ролью слизистой оболочки женских гениталий является предотвращение воспалительного процесса, ведь именно она создает иммунологический барьер, в том числе при половом контакте. Клетки эпителия половых органов накапливают белки патогенов и запускают специфический иммунный ответ для элиминации воспалительных агентов, в том числе и вирусов.

Известно, что иммунный ответ слизистой оболочки генитального тракта регулируется половыми гормонами. Целостность эпителиального барьера напрямую зависит от уровня эстрадиола. Поэтому особая категория пациенток с трофическими нарушениями слизистых – это женщины

пре- и менопаузального возраста с жалобами на генито-уринарные расстройства, которые значительно снижают качество жизни. Однако проблемы качества слизистых вульвы и влагалища часто имеются и у пациенток достаточно молодого возраста. Причин для этого много: последствия беременности и родов, последствия острого и хронического стресса, митохондриальная дисфункция, инсулинорезистентность, гормональные и нутрицевтические дефициты, прием гормональных препаратов для контрацепции, прием препаратов глюкокортикоидов, последствия лучевой и химиотерапии.

Отмечено, что большое число женщин в различных возрастных периодах длительное время не обращаются за специальной медицинской помощью для конкретного решения вопроса улучшения качества слизистых влагалища и вульвы или безрезультатно применяют местную противовоспалительную терапию. Длительно существующее по времени ухудшение кровоснабжения слизистой оболочки мочевого тракта, нарушение пролиферативных свойств эпителия, нарушение выработки коллагена и потеря эластичности связочного аппарата малого таза, снижение чувствительности рецепторов к ацетилхолину и норадреналину приводят в дальнейшем к потере качества мышечной и соединительной тканей, с формированием пролапса тазовых органов. Выраженная атрофия и изменение клеточного состава урогенитального тракта обуславливают присоединение вторичной инфекции, нарушение биоценоза влагалища и малую эффективность противовоспалительной терапии. В свою очередь прогрессирующее истончение и ранимость слизистой оболочки генитального тракта формируют болезненные ощущения и причины для отсутствия или резкого сокращения половых контактов, что отражается на психическом здоровье партнеров и семейном благополучии.

Инновационным решением проблем нарушения качества микробиоты влагалища и состояния слизистых генитального тракта будет являться внедрение в практическое применение специально разработанных интимных гелей на основе эффективных природных субстанций. Действительно, в последнее время на российском рынке представлены новые инновационные вагинальные гели Флоражель® и Вагиженаль® для интимной гигиены с многообещающим комплексным механизмом действия в соответствии с ранее изученными свойствами компонентов, входящих в их состав.

Флоражель® является восстанавливающим гелем и предназначен для регулярного ухода за интимной зоной. Его основным действующим компонентом является натуральный пребиотик BIOECOLIA (альфа-глюкан олигосахарид), который предоставляет питание для бактерий и тем самым создает условия для развития полезной микрофлоры. Другие компоненты, такие как молочная кислота, обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами и подавляют активность ряда патогенов, а сок алоэ вера способствует восстановлению упругости интимной зоны. Совместно с действием имеющегося в составе геля пантенола это оказывает омолаживающее и оздоравливающее действие на слизистую влагалища. Дополнительно и комплексно экстракт ромашки оказывает бактерицидное и противовоспалительное действие. Таким образом, Флоражель® способствует восстановлению микрофлоры влагалища, устраняет зуд и жжение, а также вагинальный дискомфорт и повышает качество сексуальной жизни.

Вагиженаль® является увлажняющим гелем для ежедневного ухода за интимной зоной. В соответствии с составом других препаратов этой группы основным активным веществом здесь является молочная кислота. Однако ее эффекты усилены за счет добавления в состав геля экстракта тимьяна с ранее доказанным антибактериальным эффектом с устранением и препятствием появлению неприятного запаха, а также пантенола, который уменьшает ощущение раздражения и зуда.

Таким образом, негормональные интимные гели Флоражель® и Вагиженаль® обладают более широким спектром действия по сравнению с обычными лубрикантами и предпочтительны для применения у женщин, которые сталкиваются с проблемами интимного благополучия на фоне недостатка естественного увлажнения, последствий воспалительных процессов, вульвовагинальной атрофии и других проблем. Иными словами, как обосновано в имеющейся на данный момент литературе, Флоражель® и Вагиженаль® стоят ближе других к средствам для профилактики, а также лечения [6, 7].

Именно детальный анализ доказанных оздоровительных и лечебных эффектов отдельных компонентов комплексного состава инновационных вагинальных гелей Флоражель® и Вагиженаль®, а также наличие значительного контингента женщин, имеющих различные варианты проблем нарушения качества жизни по причине отсутствия интимного благополучия, явились для нас определяющими для изучения клинических свойств данных гелей в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования – определить клиническую эффективность специальных косметических гелей для интимной гигиены Флоражель® и Вагиженаль® при решении проблем нарушений качества состояния слизистых вульвы и влагалища.

Материалы и методы

Для анализа клинической эффективности применения косметических гелей для интимной гигиены Флоражель® и Вагиженаль® сформированы 2 группы женщин. Первую группу составили 30 человек в возрасте от 25 до 55 лет с клиническими симптомами атрофических изменений слизистых генитально-

го тракта и отсутствием нормальной влагалищной микрофлоры. С целью интимной гигиены данной группе предложен для регулярного применения гель для интимной гигиены Флоражель® курсом на 1 мес. Вторую группу составили 30 человек в возрасте от 25 до 55 лет с клиническими симптомами атрофических изменений слизистых генитального тракта различной этиологии. С целью интимной гигиены данной группе предложен для регулярного применения гель для интимной гигиены Вагиженаль® курсом на 1 мес. Гели применялись регулярно 2 раза в сутки утром и вечером, они наносились тонким слоем после гигиенических процедур. Применение гелей рекомендовано в соответствии с официальной инструкцией.

Оценка клинической эффективности применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флоражель® и Вагиженаль® проводилась с учетом клинической эффективности, показателей гинекологического статуса, показателей микроскопического и микробиологического исследования влагалищного содержимого (система «Фемофлор»), определения показателей индекса вагинального здоровья, показателей неспецифической иммунной защиты влагалища – уровней интерферона (ИФН)- γ , интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 в содержимом влагалища методом иммуноферментного анализа. Лабораторные исследования выполнены по сертифицированным технологиям лаборатории «Инвитро» (ООО «Инвитро-Сибирь»).

Таким образом, для оценки клинической эффективности проведено проспективное несравнительное исследование. Работа выполнена с соблюдением требований Хельсинкской декларации по обследованию и лечению людей и одобрена комитетом по этике ФГБОУ ВО СибГМУ. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), Statistica 10 для Windows (Stat Soft, США).

Результаты

Клинические симптомы нарушений микрофлоры генитального тракта многогранны, разнообразны и часто дискуссионны. В нашем исследовании выделены наиболее значимые в оценке качества жизни пациентов симптомы и проведена их динамическая комплексная оценка до и после курсового применения каждого интимного геля. Как показали данные опросников и беседы с пациентками, выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) по всем показателям клинических симптомов в виде значимой положительной динамики при применении специальных косметических гелей для интимной гигиены Флоражель® и Вагиженаль® в виде изменения характера выделений в сторону физиологических, исчезновения неприятного запаха и зуда и значимого улучшения качественного состояния слизистых влагалища и вульвы за счет феномена улучшения увлажнения (рис. 1). При специальном гинекологическом осмотре выявлены достоверные изменения характеристик визуального морфофункционального состояния слизистых влагалища и вульвы. При курсовом применении специальных косметических гелей для интимной гигиены положительный эффект зарегистрирован у 90% ($n=27$) пациенток ($p < 0,05$), применявших гель Флоражель®, и у 80% ($n=24$) пациенток, применявших гель Вагиженаль®.

В исследовании среди всей когорты женщин у 90% ($n=27$) пациенток 1-й группы и у 40% ($n=12$) пациенток 2-й группы в анамнезе имелись клинические проявления хронических воспалительных процессов генитального тракта. Комплекс лабораторных методов по изучению клинической эффективности применения специальных гелей для интимной гигиены включал микроскопический анализ влагалищных (V) и цервикальных (C) мазков, окрашенных по Граму, который проводили до

начала и после курса применения гелей. Всего проанализировано 120 мазков. Также исследовали выделения, взятые из цервикального канала шейки матки культуральным способом на обнаружение *Trichomonas vaginalis* и *Candida* spp. В результате исследований V и С мазков у всех женщин имелись проявления, близкие к состоянию бактериального вагиноза, и характеризовались следующими показателями: в 1 и 2-й группах обследованных женщин в V и С мазках встречались грамотрицательные (Gr-) палочки у 60 и 50% соответственно, количество которых оценивалось до ++, а у 40 и 30% соответственно – от ++ до ++++. Также в достаточном количестве в мазках обеих групп встречалась грамположительная (Gr+) кокковая флора, а у 30 и 20% соответственно встречались ключевые клетки в среднем количестве. У всех женщин во влагалище наблюдалось полное исчезновение лактобацилл. По окончании курсового применения специальных гелей для интимной гигиены количество Gr- палочек в V и С мазках у 80% обследованных обеих групп уменьшилось до минимума. К концу курса применения гелей в V и С мазках ключевые клетки сохранились в единичном количестве, а у 60% женщин 1-й группы и у 40% женщин 2-й группы в мазках появились лактобациллы, что позволяет сделать вывод о возможном лечебном действии природных компонентов, входящих в состав гелей, а также, вероятно, это произошло за счет улучшения состояния трофики и местной иммунологической реактивности со стороны слизистых генитального тракта.

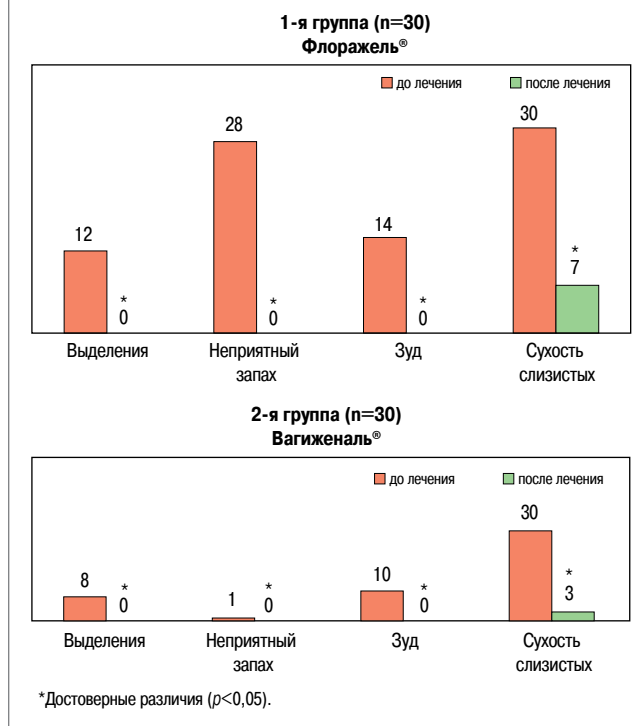
Одной из актуальных проблем в гинекологии, резко снижающих качество жизни женщин, является синдром вульвовагинальной атрофии. Частое и массовое применение некоторых современных лубрикантов не решает проблемы, а, напротив, имеет особенность формировать феномен изменения активности метаболизма собственной гиалуроновой кислоты [8]. Слизистая оболочка влагалища состоит из четырех основных слоев эпителиальных клеток. Известно, что митотическая активность базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стенки блокируется при дефиците половых стероидов. Следствием прекращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии является исчезновение гликогена, являющегося питательной средой для лактобактерий. Это ведет к полной элиминации из влагалищного биотопа его основного компонента – лактобацилл. Перекись-продуцирующие лактобациллы, преобладающие в микробиоценозе влагалища у женщин любого возраста, играют ключевую роль в предотвращении заболеваний урогенитального тракта. Вследствие расщепления гликогена, который образуется в эпителии влагалища при условии наличия достаточного количества эстрогенов, образуется молочная кислота, обеспечивающая кислую среду влагалища (рН – от 3,8 до 4,4). Подобный защитный механизм приводит к подавлению роста патогенных и условно-патогенных бактерий. В период дефицита эстриола (возраст, стресс, применение гормональных препаратов, химио- и лучевой терапии) слизистая оболочка влагалища утрачивает эти защитные свойства, истончается, легко травмируется и в последующем инфицируется не только условно-патогенными, но и патогенными микроорганизмами.

Все пациентки обеих групп имели в разной степени выраженности клинические признаки атрофии слизистой оболочки вульвы и влагалища, такие как истончение эпителия, уменьшение складчатости влагалища, побледнение, наличие петехиальных кровоизлияний.

Действительно, лечение пациенток с симптомами вульвовагинальной атрофии представляет сложную, длительную и трудоемкую задачу, и авторы всех клинических рекомендаций по лечению пациенток с симптомами вульвова-

Рис. 1. Клинические симптомы состояния слизистых генитального тракта в динамике при применении специальных косметических гелей, %.

Fig. 1. Clinical symptoms indicating the state of the genital tract mucous membranes over time during the use of special cosmetic gels, %.



гинальной атрофии сходятся во мнении, что наиболее распространенным и эффективным методом лечения является локальная гормональная терапия эстрогенами, назначаемая строго по медицинским показаниям, так как она быстро улучшает индекс созревания и толщину слизистой оболочки влагалища, снижает pH влагалища и устраняет симптомы заболевания. Целями применения специальных гелей для интимной гигиены являются немедикаментозная коррекция симптомов вульвовагинальной атрофии, профилактики рецидивов и улучшение качества жизни женщин, и основными критериями эффективности их применения стали показатели вагинального индекса здоровья.

В начале курсового применения гелей 60% женщин 1-й группы и 40% женщин 2-й группы имели по 1 баллу индекса вагинального здоровья – это высшая степень атрофии по всем показателям, что определялось отсутствием эластичности и транссудата, pH > 6,1, состояние эпителия – в петехиях и кровоточивости, с выраженной сухостью и воспаленной поверхностью. Другие 30% женщин 1-й группы и 50% женщин 2-й группы имели по 2 балла индекса вагинального здоровья – выраженная атрофия по всем показателям, что определялось слабой эластичностью и скудным поверхностным желтым транссудатом, pH – 5,6–6,0, состояние эпителия – в кровоточивости при контактах, поверхность не воспалена. Остальные 10% женщин 1-й группы и 10% женщин 2-й группы имели по 3 балла индекса вагинального здоровья – средняя атрофия по всем показателям, что определялось средней эластичностью и поверхностным белым транссудатом, pH – 5,1–5,5, состояние эпителия – в кровоточивости при соскабливаниях, влажность минимальная. После курса применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагигеналь® по окончании 4-недель-

Рис. 2. Показатели вагинального индекса здоровья генитального тракта в динамике при применении специальных косметических гелей в 1-й группе, %.

Fig. 2. Indicators of the vaginal health index of the genital tract over time during the use of special cosmetic gels in group 1, %.

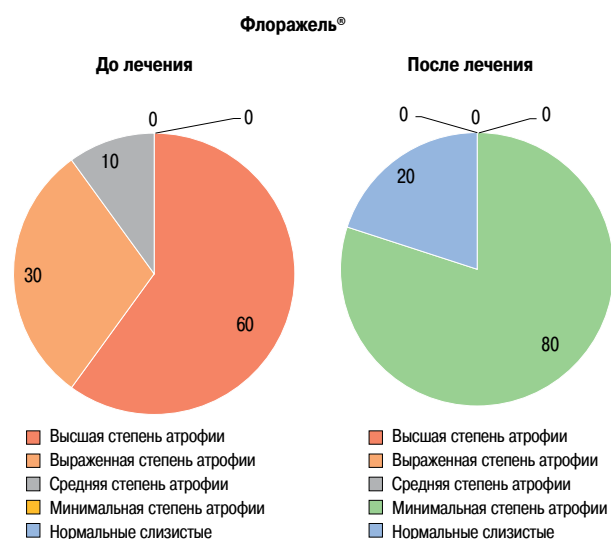


Рис. 3. Показатели вагинального индекса здоровья генитального тракта в динамике при применении специальных косметических гелей во 2-й группе, %.

Fig. 3. Indicators of the vaginal health index of the genital tract over time during the use of special cosmetic gels in group 2, %.

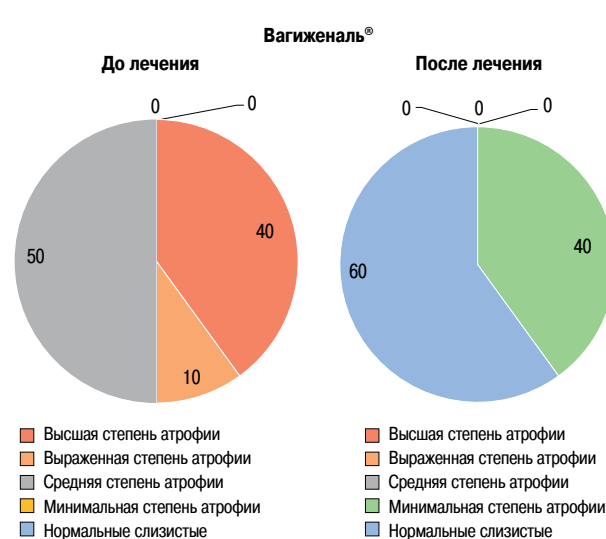


Таблица 1. Показатели вагинального индекса здоровья генитального тракта в динамике при применении специальных косметических гелей, %

Table 1. Indicators of the vaginal health index over time during the use of special cosmetic gels, %

Показатель индекса вагинального здоровья	1-я группа (n=30) до применения Флорагель®	1-я группа (n=30) после применения Флорагель®	2-я группа (n=30) до применения Вагиженаль®	2-я группа (n=30) после применения Вагиженаль®	Группа контроля (n=20)
1 БАЛЛ: высшая степень атрофии – отсутствие эластичности и трансудата, pH > 6,1, состояние эпителия – в петехиях и кровоточивости, с выраженной сухостью и воспаленной поверхностью	60	0	40	0	0
2 БАЛЛА: выраженная степень атрофии – слабая эластичность со скудным поверхностным желтым трансудатом, pH – 5,6–6,0, состояние эпителия в кровоточивости при контактах, поверхность не воспалена	30	0	10	0	0
3 БАЛЛА: средняя степень атрофии – средняя эластичность с поверхностным белым трансудатом, pH – 5,1–5,5, состояние эпителия в кровоточивости при соскабливаниях, влажность минимальная	10	0	50	0	0
4 БАЛЛА: минимальная степень атрофии – хорошая эластичность с умеренно белым трансудатом, pH – 4,7–5,0, нерыхлым тонким эпителием умеренной влажности	0	80	0	40	0
5 БАЛЛОВ: нормальные слизистые – отличная эластичность с достаточно белым трансудатом, pH < 4,0, с нормальным эпителием нормальной влажности	0	20	0	60	100

ного наблюдения проанализированы показатели, определяющие индекс вагинального здоровья: 80% женщин 1-й группы и 80% женщин 2-й группы имели по 4 балла индекса вагинального здоровья – незначительная атрофия по всем показателям, что определялось хорошей эластичностью и умеренно белым трансудатом, pH – 4,7–5,0, нерыхлым тонким эпителием умеренной влажности, а 20% женщин 1-й группы и 20% женщин 2-й группы имели по 5 баллов индекса вагинального здоровья – нормальное состояние слизистых по всем показателям, что определялось отличной эластичностью и достаточно белым трансудатом, pH < 4,0, с нормальным эпителием нормальной влажности (табл. 1, рис. 2, 3).

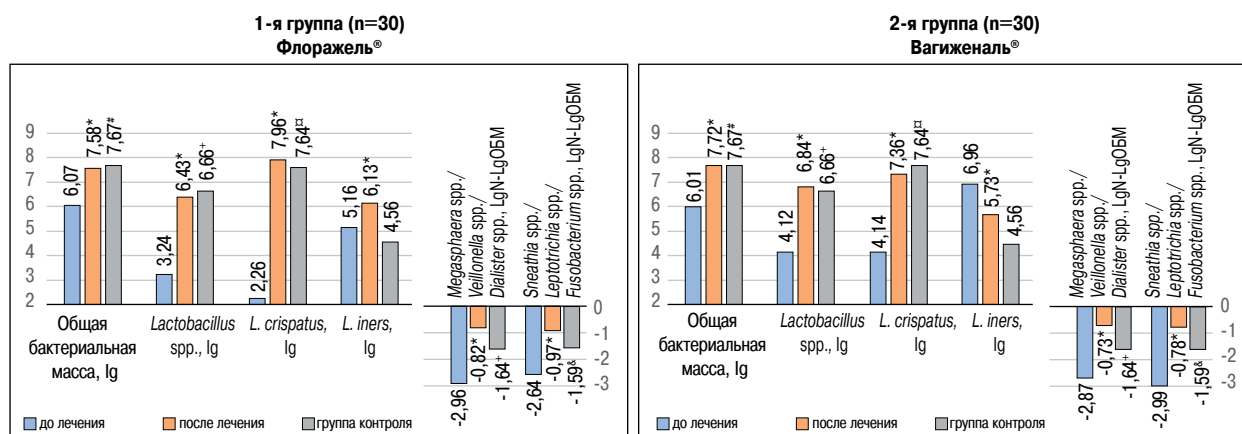
Микробиота влагалища у всех пациенток после применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® характеризовалась более высокими показателями общей бактериальной массы, общего количества лактобацилл и *Lactobacillus crispatus* в сравнении с женщинами группы контроля (рис. 4).

В обеих группах пациенток после применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® наблюдалось увеличение частоты случаев нормоценоза и доминирования *L. crispatus*, тогда как до применения гелей преобладала *Lactobacillus iners*. После применения гелей структура видового состава лактобактерий оставалась стабильной наряду с ростом их количественного содержания и соответствия значениям здоровых женщин. У всех пациенток обеих групп после применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® содержание бактерий видов *Megasphaera*, *Veillonella*, *Dialister*, *Sneathia*, *Leptotrichia*, *Fusobacterium* было статистически значимо меньше по сравнению с показателями до курса применения гелей.

Способность специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® оказывать влияние на бактериальный состав влагалища обусловлена, вероятно, опосредованным влиянием и модификацией условий существования микроорганизмов за счет свойств самих гелевых

Рис. 4. Общая бактериальная масса, содержание лактобактерий и анаэробных микроорганизмов во влагалище в динамике при применении специальных косметических гелей (X+m, p).

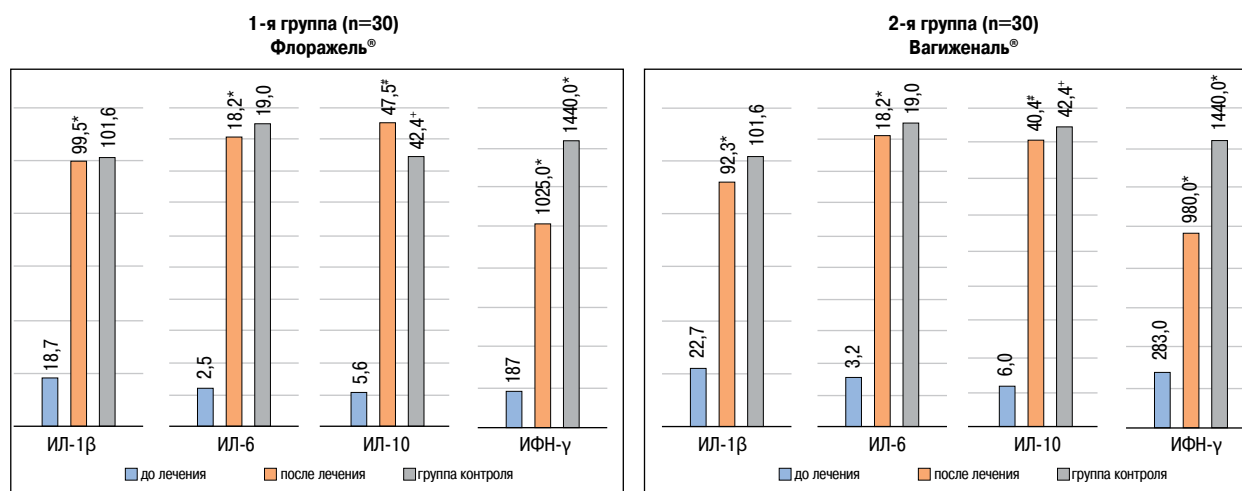
Fig. 4. The total bacterial mass, the content of lactobacilli and anaerobic microorganisms in the vagina over time during the use of special cosmetic gels (X+m, p).



*Достоверные различия ($p<0,001$), *достоверные различия ($p=0,03$), *достоверные различия ($p=0,01$), *достоверные различия ($p=0,003$), *достоверные различия ($p=0,004$).

Рис. 5. Содержание цитокинов во влагалище у исследуемых групп в динамике при применении специальных косметических гелей, Me [25–75%].

Fig. 5. The content of cytokines in the vagina in the study groups over time during the use of special cosmetic gels, Me [25–75%].



*Достоверные различия ($p<0,001$), *достоверные различия ($p=0,002$), *достоверные различия ($p=0,02$).

компонентов и природных субстанций в составах гелей, о чем можно судить по изменениям изученных характеристик неспецифической защиты нижних отделов полового тракта.

Исследование показателей неспецифической иммунной защиты влагалища – уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-γ – в содержимом влагалища методом иммуноферментного анализа выявило более высокие уровни данных цитокинов при применении специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагигеналь® (рис. 5).

У всех женщин обеих групп до применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагигеналь® содержание ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-γ в содержимом влагалища отставало от аналогичных показателей здоровых женщин. Изначально сниженные уровни ИЛ и ИФН-γ у пациенток свидетельствуют о недостаточной активности цитокинового и антимикробного компонентов неспецифической защиты влагалища. Однако сравнение изученных характеристик в динамике продемонстрировало статистически зна-

чимое увеличение концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-γ у всех пациенток после курсового применения специальных косметических гелей для интимной гигиены. При этом показатели роста количества цитокинов в содержимом влагалища более значимы при применении геля Флорагель®, что закономерно связано с различием состава гелей [9].

Повышение количества цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-γ в содержимом влагалища после применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагигеналь® демонстрирует значимую достоверную тенденцию к улучшению защитной функции влагалища. В то же время стоит отметить, что концентрации исследуемых цитокинов практически достигли уровней здоровых пациенток. Происходящие изменения, следует предположить, должны снижать риски рецидивов воспалительных процессов, и в то же время достаточная активация провоспалительного звена может способствовать улучшению процессов восстановления нормобиоценоза влагалища.

Полученные результаты проведенного нами исследования показали высокую эффективность применения специальных косметических гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль®, с должной рекомендацией их применения специалистами не только в технологиях эстетической и реконструктивной гинекологии, но и в широкой практической деятельности акушера-гинеколога.

Полученные результаты 4-недельного курсового применения гелей Флорагель® и Вагиженаль® убедительно доказали, что за счет уникального состава гелевых компонентов кроме улучшающего трофику слизистых влагалища и вульвы действия гели создают условия для восстановления нормальной микрофлоры, оказывают противовоспалительный эффект без подавления нормальной влагалищной лактофлоры, повышают сопротивляемость бактериальным и грибковым инфекциям за счет повышения местного иммунитета. Специальные косметические гели для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® оказывают выраженное трофическое действие, устраняют последствия неблагоприятных нарушений состояния слизистых у женщин (сухость, жжение и зуд), восстанавливают качество слизистых, особенно при симптомах вульвовагинальной атрофии. Компоненты геля при местном применении, что имеет также важное значение, не оказывают системного воздействия на организм и не являются лекарственными фармакопейными средствами.

Заключение

На основании полученных результатов исследования можно достоверно говорить о наличии у специальных гелей для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® определенных не только косметических, но и терапевтических свойств. При рекомендованном применении в клинической практике в гинекологии специальные косметические гели для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® будут способствовать улучшению результативности применяемых лечебных методов, улучшать качество слизистых, повышать местную иммунную защиту и сохранять естественную микрофлору влагалища. Таким образом, специальные косметические гели для интимной гигиены Флорагель® и Вагиженаль® могут быть с успехом применены в широкой клинической практике для комплексного лечения, а также для профилактики и реабилитации всех вариантов нарушений состояния микрофлоры и трофики слизистых генитального тракта, в том числе при коррекции различных проявлений тазовой дисфункции с помощью технологий эстетической и реконструктивной гинекологии.

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

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

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

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует 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.

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 СибГМУ. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Siberian State Medical University. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». М., 2021 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Klinicheskie rekomendatsii "Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny". Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Руководство по эстетической гинекологии. Под ред. И.А. Аполихиной, Г.Т. Сухих. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2021 [Rukovodstvo po esteticheskoi ginekologii. Pod red. IA Apolikhina, GT Sukhikh. Moscow: GOETAR-Media, 2021 (in Russian)].
3. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, et al. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018;21(2):140-7.
4. Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, et al. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:45-56. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.08.008
5. Garcia de Arriba S, Grüntkemeier L, Häuser M, et al. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. *PloS One*. 2022;17(5):e0266633.
6. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И., Бурчакова М.Н. Клиническое применение негормональных интимных гелей. *Women's Clinic*. 2022;2:84-91 [Kuznetsova IV, Burchakov DI, Burchakova MN. Clinical use of non-hormonal lubricants. *Women's Clinic*. 2022;2:84-91 (in Russian)].
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Эффективность альтернативной терапии генитоуринарного менопаузального синдрома: «ирония судьбы» или закономерная эволюция? *Гинекология*. 2022;24(4):2-7 [Orazov MR, Radzinsky VE, Dolgov ED. Effectiveness of alternative GSM therapies: "twist of fate" or natural evolution? *Gynecology*. 2022;24(4):2-7 (in Russian)].
8. Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А., Саттарова В.В. Вагинальные лубриканты как фактор коррекции трофической и секреторной функции слизистой влагалища в возрасте репродукции и менопаузального перехода. *Уральский медицинский журнал*. 2015;5:45-9 [Oboskalova TA, Vorontsova AV, Zvychainy MA, Sattarova VV. Vaginal lubricants as vagina mucous trophic and secret function correction factor in childbearing and menopausal age. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2015;5:45-9 (in Russian)].
9. Poordast T, Ghaedian L, Ghaedian L, et al. Aloe Vera; A new treatment for atrophic vaginitis, A randomized double-blinded controlled trial. *J Ethnopharmacol*. 2021;270:113760.

Статья поступила в редакцию /

The article received: 03.03.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Программа ускоренного восстановления пациентов после лапароскопической коррекции пролапса тазовых органов

Ю.Э. Доброхотова¹, И.А. Лапина^{✉1}, А.Г. Тян², В.В. Таранов¹, Т.Г. Чирвон¹, Н.В. Глебов²,
О.В. Кайкова², А.А. Малахова¹, В.М. Гомзикова¹, В.И. Клаушук¹

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

²АО ГК «МЕДСИ», Москва, Россия

Аннотация

Пролапс тазовых органов относится к группе мультидисциплинарных патологических процессов, в патогенезе которых участвуют различные этиологические компоненты, приводящие к дестабилизации связочного и мышечно-фасциального аппарата. В большинстве случаев дисфункция тазового дна требует хирургического лечения, что позволяет не только устранить имеющиеся дефекты и нивелировать клиническую симптоматику, но и улучшить качество жизни пациентов. Выполнение корригирующих оперативных вмешательств по поводу генитального пролапса с помощью лапароскопического доступа ассоциировано с высокой эффективностью и низким риском развития неблагоприятных клинических исходов. Однако, несмотря на значительный прогресс и совершенствование вариантов хирургического лечения, актуальным вопросом остается выбор оптимального метода лечения с точки зрения персонализированного подхода. В данном литературном обзоре проанализированы классические и альтернативные методики лапароскопической коррекции пролапса тазовых органов.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, дисфункция тазового дна, персонализированный подход, лапароскопический доступ

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Тян А.Г., Таранов В.В., Чирвон Т.Г., Глебов Н.В., Кайкова О.В., Малахова А.А., Гомзикова В.М., Клаушук В.И. Программа ускоренного восстановления пациентов после лапароскопической коррекции пролапса тазовых органов. Гинекология. 2023;25(2):215–220. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202178

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Accelerated recovery program for patients after laparoscopic correction of pelvic organ prolapse: A prospective study

Yulia E. Dobrokhotova¹, Irina A. Lapina^{✉1}, Anatoly G. Tyan², Vladislav V. Taranov¹, Tatiana G. Chirvon¹, Nikita V. Glebov²,
Olesya V. Kaykova², Anastasiya A. Malakhova¹, Valeriia M. Gomzikova¹, Vladislava I. Klaushuk¹

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

²MEDSI, Moscow, Russia

Abstract

Pelvic organ prolapse belongs to the group of multidisciplinary pathological processes, in the pathogenesis of which various etiological components are involved, leading to destabilization of ligaments and muscular-fascial system. In most cases, pelvic floor dysfunction requires surgical treatment, which allows eliminating defects and reducing clinical symptoms, also improving quality of life of patients. Performing surgeries for genital prolapse using laparoscopic approach is associated with high efficiency and low risk of unfavorable clinical outcomes. However, despite significant progress and improvement of surgical treatment options, the choice of the rational treatment in terms of a personalized approach remains relevant. This literature review analyzes classical and alternative modes of laparoscopic correction of pelvic organ prolapse.

Keywords: pelvic organ prolapse, pelvic floor dysfunction, personalized approach, laparoscopic approach

For citation: Dobrokhotova YuE, Lapina IA, Tyan AG, Taranov VV, Chirvon TG, Glebov NV, Kaykova OV, Malakhova AA, Gomzikova VM, Klaushuk VI. Accelerated recovery program for patients after laparoscopic correction of pelvic organ prolapse: A prospective study. Gynecology. 2023;25(2):215–220. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202178

Информация об авторах / Information about the authors

✉Лапина Ирина Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Pr.Dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Тян Анатолий Геннадьевич – канд. мед. наук, гл. акушер-гинеколог, рук. Центра женского здоровья Клинико-диагностического центра на Красной Пресне АО ГК «МЕДСИ». E-mail: doctortyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1659-4256

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlstaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

✉Irina A. Lapina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2875-6307

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pr.Dobrokhotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Anatoly G. Tyan – Cand. Sci. (Med.), MEDSI. E-mail: doctortyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1659-4256

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlstaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Введение

Хирургическое лечение пролапса тазовых органов (ПТО) требует персонализированного подхода с целью рациональной коррекции дефектов структуры тазового дна в зависимости от большого числа факторов, определяющих как исходы лечения, так и саму структуру оперативного вмешательства [1]. Несмотря на многообразие имеющихся методик, направленных на устранение признаков дисфункции тазового дна, поиск универсальной техники до сих пор остается актуальным [2, 3]. Появление и повсеместное распространение эндоскопических вариантов лечения генитального пролапса спровоцировали возникновение нового дискуссионного вопроса – целесообразности применения традиционного подхода в периоперационном ведении пациентов, характеризующегося длительным пребыванием в стационаре, необходимостью в механической подготовке кишечника, продолжительной активизацией и пролонгированным послеоперационным восстановлением [4].

В противоположность данному подходу протокол ускоренного послеоперационного восстановления (Enhanced recovery after surgery – ERAS) следует принципу, направленному на улучшение периоперационных исходов за счет последовательного соблюдения этапов программируемой ранней реабилитации: догоспитальный, предоперационный, интраоперационный, послеоперационный [5]. Первый протокол ERAS разработан для ведения пациенток колопроктологического профиля, однако эффективность, безопасность и экономическая выгода для здравоохранения при применении данной методики позволили усовершенствовать и оптимизировать данную модель и для других специализаций, в том числе гинекологии [6, 7].

Основными принципами ускоренного восстановления являются оценка соматического статуса, коррекция сопутствующей коморбидной патологии на догоспитальном этапе, отказ от рутинной механической подготовки кишечника перед операцией, амбулаторное ограничение приема пищи и жидкости за 6–8 ч до операции, профилактика тромбэмболических осложнений в профилактических дозах до операции, использование эластической компрессии вен нижних конечностей; антибиотикопрофилактика за 30–40 мин до разреза кожи с помощью препаратов широкого спектра, предпочтительно цефалоспоринового ряда; использование мультимодальной анальгезии с применением антиэметиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); раннее энтеральное питание и ранняя активизация в течение нескольких часов после операции [8, 9].

Важным моментом стационарного этапа периоперационного ведения пациенток является обеспечение адекватной

профилактики венозных тромбэмболических осложнений (ВТЭО). Согласно клиническим рекомендациям по профилактике ВТЭО при наличии умеренного риска на основании шкалы Каприни, что в большинстве случаев соответствует данной стратификации при проведении оперативных вмешательств по поводу генитального пролапса, рекомендовано проведение антикоагулянтной терапии в сочетании с эластической компрессией вен нижних конечностей [10]. Однако режим и кратность дозирования зависят от конкретного действующего вещества, объема хирургического лечения, дополнительных факторов риска. В классической модели тромбопрофилактики используются низкомолекулярные гепарины (НМГ) за несколько часов до операции либо после, а продолжительность составляет до 7 дней либо до выписки из стационара.

С точки зрения принципа ускоренного послеоперационного восстановления профилактика тромботических осложнений у пациенток умеренного или высокого риска проводится с помощью однократного введения антикоагулянтного препарата, что подтверждается данными различных клинических исследований, отражающих минимальный риск развития неблагоприятных исходов при использовании эндоскопических вмешательств [11, 12]. При выборе НМГ предпочтительным является применение парнапарина натрия, действие которого подтверждается большей эффективностью и более безопасным профилем воздействия при статистически низкой вероятности развития кровотечения по сравнению с нефракционированным гепарином или эноксапаринем, надропарином [13, 14]. Препарат Флюксум®, содержащий парнапарин натрия, доказал свою эффективность в отношении профилактики тромбэмболических осложнений, в том числе среди пациенток с ожирением и коморбидной патологией, подвергающихся оперативному лечению [15].

В связи с тем, что большая часть пациенток с признаками генитального пролапса относятся к перименопаузальному периоду, характеризующемуся высоким риском наличия сопутствующей патологии: избыточной массы тела или ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома – требуется внедрение современных подходов периоперационного ведения таких пациенток с целью снижения длительности хирургического лечения, анестезиологического пособия и стационарного лечения с использованием оптимизированных методик коррекции дисфункции тазового дна.

Цель исследования – сравнительный анализ традиционного подхода и программы ускоренного послеоперационного ведения в рамках лапароскопической коррекции генитального пролапса.

Глебов Никита Валерьевич – врач гинекологического отделения Клинической больницы №2 в Боткинском проезде АО ГК «МЕДСИ».
E-mail: glebov.nv@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0002-7072-6953

Кайкова Олеся Владимировна – зав. гинекологическим отделением Клинической больницы №2 в Боткинском проезде АО ГК «МЕДСИ».
E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Гомзикова Валерия Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: gomaval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

Клаушук Владислава Игоревна – ординатор каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: vladislava-fedorchenko@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8515-6446

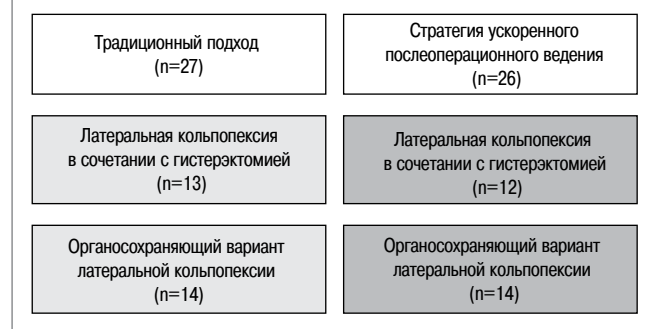
Nikita V. Glebov – Doctor, MEDSI. E-mail: glebov.nv@medsigroup.ru; ORCID: 0000-0002-7072-6953

Olesya V. Kaykova – Department Head, MEDSI. E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

Anastasiya A. Malakhova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Valeriia M. Gomzikova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: gomaval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

Vladislava I. Klaushek – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vladislava-fedorchenko@mail.ru; ORCID: 0009-0005-8515-6446

Рис. 1. Дизайн исследования (n=53).**Fig. 1. Study design (n=53).**

Материалы и методы

Исследование носило проспективный характер и включило 53 пациентки с признаками ПТО II и более стадии (рис. 1). Пациентки распределены на 2 группы в зависимости от применяемого подхода в периоперационном ведении: в 1-ю группу вошли пациентки, которым проводилась лапароскопическая латеральная кольпопексия с применением традиционного подхода (n=27); во 2-ю группу – с использованием программы ускоренного послеоперационного ведения (n=26). Распределение по группам осуществлялось с помощью простой рандомизации.

Также внутри каждой группы пациентки распределялись на основании объема хирургического лечения ПТО: латеральная кольпопексия в сочетании с субтотальной гистерэктомией – в 1-й группе 13 женщин, во 2-й – 12; или с помощью органосохраняющей методики – в 1-й группе 14 пациенток, во 2-й – 14. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Критерии включения в исследование: апикулярный пролапс гениталий II и более стадии, цистоцеле II и более стадии, передне-апикулярный пролапс II и более стадии (на основании классификации POP-Q); желание пациентки участвовать в исследовании.

Критерии исключения: ректоцеле II и более стадии; предшествующее оперативное лечение пролапса гениталий с использованием сетчатых имплантов; сопутствующие патологии декомпенсированных стадий; ожирение 3-й и более степени; тромбозы и тромботические осложнения в анамнезе.

В исследование не вошли пациентки с признаками несостоятельности задней стенки влагалища II и более стадии. Данной группе пациенток рекомендована коррекция с помощью лапароскопической сакровагинальной коррекции, кольпоррафии в зависимости от скомпрометированности других компартментов тазового дна.

Условием для проведения органосохраняющей коррекции генитального пролапса явилось отсутствие патологии шейки матки по данным онкоцитологического мазка, который проводился всем пациенткам. Показаниями для проведения субтотальной гистерэктомии явились миома матки, аденомиоз, рецидивирующая гиперплазия эндометрия или их сочетания (табл. 1).

Всем пациенткам в исследовании выбран метод лечения ПТО с помощью латеральной кольпопексии лапароскопическим доступом, доказавшим свою эффективность и безопасность, а также низкий профиль рецидивирования и значительное улучшение качества жизни как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периодах в условиях передне-апикулярного пролапса [16, 17].

Таблица 1. Показания для проведения гистерэктомии среди пациенток обеих групп (n=25)**Table 1. Indications for hysterectomy among patients of both groups (n=25)**

Показание, абс. (%)	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=12)
Миома матки	9 (69,2)	8 (66,7)
Аденомиоз	6 (46,1)	4 (33,35)
Рецидивирующая гиперплазия эндометрия	4 (30,8)	5 (41,7)

Таблица 2. Клиническая характеристика пациенток обеих групп (n=53)**Table 2. Clinical characteristics of patients in both groups (n=53)**

Показатель	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=26)
Средний возраст	51,4±5,45*	52,3±4,3*
ИМТ, кг/м ² , абс. (%)		
Избыточная масса тела (ИМТ – 25–29,9)	14 (51,8)	16 (61,5)
Ожирение 1-й степени (ИМТ – 30–34,9)	9 (33,3)	7 (26,9)
Ожирение 2-й степени (ИМТ – 35–39,9)	4 (14,9)	3 (11,6)
Число родов через естественные родовые пути, абс. (%)	25 (92,6)	24 (92,3)
Предшествующее оперативное лечение в объеме передней/задней кольпоррафии, абс. (%)	5 (18,5)	4 (15,3)

*Значения представлены в виде средней величины ± стандартное отклонение.

Средний возраст пациенток обеих групп соответствовал перименопаузальному (51,4±5,45 в 1-й группе; во 2-й – 52,3±4,3), индекс массы тела (ИМТ) в большинстве случаев соответствовал избыточной массе тела: 51,8% (n=14) – в 1-й группе и 61,5% (n=16) – во 2-й. Подавляющее большинство пациенток анамнестически имели роды через естественные родовые пути: в 1-й группе – 92,6% (n=25) и 92,3% (n=24) – во 2-й – что в сочетании с признаками нарушения жирового обмена относится к одним из наиболее значимых факторов риска развития генитального пролапса (табл. 2).

В рамках традиционного подхода использовались стандартные принципы ведения пациентов: госпитализация пациентов за день до предполагаемой операции; механическая подготовка кишечника с помощью очистительной клизмы или специализированных осмотических препаратов; антибактериальная терапия препаратами широкого спектра до разреза на коже и после операции; антикоагулянтная терапия в объеме НМГ за 12 ч до операции и после (до выписки из стационара); катетеризация мочевого пузыря и декатетеризация на утро после оперативного лечения; использование наркотических анальгетиков в первые послеоперационные сутки.

Программа ускоренного послеоперационного ведения предполагала описанные выше этапы на основании протокола ERAS, что имело ряд значительных различий по сравнению с общепринятой классической моделью периоперационного ведения (табл. 3).

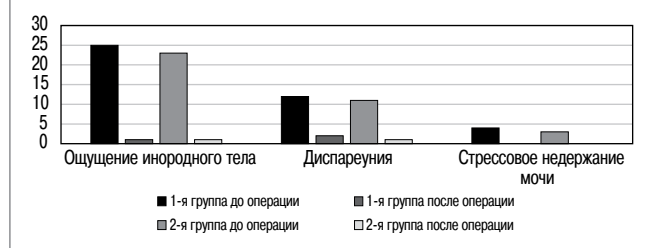
Все операции выполнялись по единой методике одной и той же бригадой хирургов.

В качестве препарата для антикоагулянтной терапии использовался препарат Флюксум®, содержащий парнапарин натрия, в профилактических дозах 4250 анти-Ха МЕ, что соответствует профилактической дозе, указанной в инструкции, в случае повышенного риска тромбоза глубоких вен.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета прикладных программ

Таблица 3. Протокол ускоренного послеоперационного ведения пациентов**Table 3. Accelerated postoperative management protocol**

Амбулаторный этап	Отказ от рутинной механической подготовки кишечника
	Ограничение приема пищи и жидкости за 6–8 ч до операции
Предоперационный этап	Профилактика ВТЭО с помощью парнапарина натрия Флюксум® за 2–4 ч до операции
	Антибиотикопрофилактика за 30–40 мин до разреза кожи с помощью препаратов цефалоспоринового ряда
Послеоперационный этап	Мультимодальная аналгезия с применением антиэметиков, НПВП
	Декатеризация мочевого пузыря сразу или через несколько часов после операции
	Раннее энтеральное питание и ранняя мобилизация в течение нескольких часов после операции

Рис. 2. Динамика клинических проявлений среди пациенток обеих групп (n=53).**Fig. 2. Dynamics of clinical manifestations among patients of both groups (n=53).**

Statistica 10 (StatSoft, 2012), Office Excel (Microsoft, 2019). Показатели с распределением, отличным от нормального, описывались при помощи медианы, 25 и 75-го квантилей. Статистически достоверным считались изменения показателей с вероятностью ошибки менее 0,05.

Результаты

Сравнительный анализ производился на основании динамики клинических проявлений генитального пролапса, интра- и послеоперационных показателей, а также частоты развития осложнений.

В ходе исследования обнаружено, что вне зависимости от тактики периоперационной подготовки степень удовлетворенности пациентов и эффективность купирования жалоб в обеих группах оставались высокими (рис. 2). Также следует отметить, что у 4 (14,8%) пациенток 1-й группы и 3 (11,5%) пациенток 2-й группы до операции отмечались признаки стрессового недержания мочи, устанавливаемого по наличию эпизодов недержания мочи, связанных с физической нагрузкой, кашлем, чиханием, ходьбой, изменением положения тела или другими состояниями, приводящими к повышению внутрибрюшного давления; наличию положительной кашлевой пробы и отсутствию остаточной мочи при ультразвуковом исследовании. После хирургической коррекции генитального пролапса признаки стрессового недержания мочи купированы, что свидетельствует о целесообразности восстановления нормальной анатомической оси в рамках лечения дисфункции тазового дна.

При сравнении интраоперационных показателей обнаружено, что использование программы ускоренного послеоперационного восстановления ассоциировано со снижением длительности как оперативного вмешательства (достоверные различия между группами при сравнении радикальных методик: в 1-й группе длительность – 118,3 мин, во 2-й – 96,2 мин), так и анестезиологического пособия (в 1-й группе – 135,4 мин, во 2-й – 114,4 мин); табл. 4. Также необходимо отметить меньший объем кровопотери и низкий риск развития осложнений (1 случай десерозирования

Таблица 4. Сравнительный анализ интраоперационных показателей (n=53)**Table 4. Comparative analysis of intraoperative parameters (n=53)**

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	кольпопексия, гистерэктомия	органо-сохраняющая методика	кольпопексия, гистерэктомия	органо-сохраняющая методика
Длительность операции, мин	118,3*	87,5	96,2*	79,3
Длительность анестезии, мин	135,4*	105,2	114,4*	98,1
Кровопотеря, мл	95,5*	75,8	80,1*	55,3
Осложнения, абс.	1	–	–	–

*Статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 5. Сравнительный анализ послеоперационных показателей (n=53)**Table 5. Comparative analysis of postoperative parameters (n=53)**

Показатель	1-я группа	2-я группа
Гематома, абс. (%)	1 (3,7)	–
Констипация, абс. (%)	1 (3,7)	–
Длительность госпитализации, койко-день	4,5	2
	$p < 0,05$	
Качество жизни по опроснику PFDI-20	21 (17,6; 23,3)*	18 (15,3; 22,1)*

*Показатели описаны с помощью медианы, 25 и 75-го квантилей Ме (Q1; Q3).

кишки в 1-й группе – купировано интраоперационно) при использовании ускоренного подхода в периоперационной подготовке.

В ходе исследования выявлено, что среди пациенток 2-й группы отмечается более низкий риск развития краткосрочных послеоперационных осложнений [гематома малого таза 250 мл в 1-й группе (3,7%) потребовала проведения релапароскопии, электрохирургического гемостаза, отмены антикоагулянтной терапии; констипация (3,7%) потребовала назначения прокинетики] (табл. 5). Средняя продолжительность госпитализации оказалась значительно ниже во 2-й группе (4,5 койко-дня в 1-й группе; 2 койко-дня во 2-й группе), что подтвердилось лучшей удовлетворенностью качеством жизни на основании специализированного опросника Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20) через 3 мес после операции (21 балл в 1-й группе, 18 баллов во 2-й группе).

Обсуждение

ПТО остается актуальной проблемой современной реконструктивной гинекологии, несмотря на многообра-

зие корригирующих методик и подходов в лечении [18]. Лапароскопический доступ зарекомендовал себя в качестве эффективного варианта устранения генитального пролапса за счет минимальной инвазивности, визуализационных характеристик и безопасности применения [16]. Однако периоперационное ведение, включающее подготовку к операции, ведение пациентов до начала хирургического этапа, наблюдение в послеоперационном периоде продолжают следовать традиционным, классическим схемам, что требует переосмысления и оптимизации.

В нашем исследовании сравнению подверглись два подхода – традиционный и метод ускоренного послеоперационного восстановления. В качестве метода коррекции ПТО нами выбрана лапароскопическая латеральная кольпопексия, что характеризовалось не только значительным улучшением качества жизни после операции [баллы по данным опросника PFDI-20 через 3 мес после операции в 1-й группе – 21 (17,6; 23,3); во 2-й группе – 18 (15,3; 22,1)], но и эффективным устранением клинической симптоматики и жалоб.

Важным вопросом в хирургии «быстрого пути» (fast-track) или протоколах ERAS является целесообразность длительной профилактики ВТЭО и риска послеоперационных осложнений [19, 20]. Согласно стандартным протоколам антикоагулянтная терапия в профилактических дозах у пациенток гинекологического профиля должна продолжаться в течение 7 дней либо до выписки из стационара [10].

В качестве метода профилактики тромботических осложнений в нашем исследовании использовался препарат Флюксум® с действующим веществом парнапарин натрия, подтвердивший свою безопасность в рамках клинических исследований, в том числе при гинекологических операциях [13, 21]. В 1-й группе длительность тромбопрофилактики продолжалась до выписки из стационара, с последующей консультацией терапевта о необходимости пролонгирования; во 2-й группе профилактика ограничивалась однократным введением НМГ за 2–4 ч до начала операции. У 1 пациентки 1-й группы отмечено формирование гематомы малого таза на 3-и сутки послеоперационного периода, что потребовало проведения релапароскопии, коррекции терапии НМГ.

В ходе сравнительного анализа обнаружена значительная разница как в длительности операционного, анестезиологического пособия, так и выраженности интраоперационной кровопотери среди пациенток двух групп. Также, безусловно, отмечается преимущество органосохраняющих методик коррекции ПТО за счет низкой продолжительности вмешательства, однако и здесь следует сказать о более благоприятном течении в случае применения программы ускоренного послеоперационного ведения (в 1-й группе длительность органосохраняющей кольпопексии составила 87,5 мин, объем кровопотери – 75,8 мл; во 2-й группе – 79,3 мин, 55,3 мл соответственно).

Длительность пребывания в стационаре в 1-й группе составила в среднем 4,5 койко-дня, во 2-й группе – 2 койко-дня, что свидетельствует об эффективном и безопасном применении программы ускоренного послеоперационного ведения пациенток, оперированных по поводу ПТО.

Заключение

Периоперационное ведение пациенток с признаками генитального пролапса должно ориентироваться на принципы ускоренного послеоперационного восстановления, что включает различные этапы, направленные на улучшение исходов хирургического лечения, качества жизни пациенток и снижение продолжительности госпитализации.

Комплексная профилактическая программа с использованием парнапарина натрия, антибиотиков широкого спектра в профилактических дозах, отказ от механической подготовки кишечника перед операцией, применение минимально инвазивных доступов во время операции, ранняя активизация в послеоперационном периоде способствуют эффективной коррекции ПТО, с низким риском осложнений и неблагоприятных клинических исходов.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №202 от 23.11.2020). 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 (protocol №202 dated 23.11.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

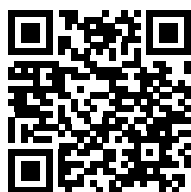
Литература/References

1. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В. Комплексное ведение пациенток с пролапсом тазовых органов и метаболическим синдромом. *Гинекология*. 2021;23(3):260-6 [Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Taranov VV, et al. Comprehensive management of patients with pelvis organ prolapse and metabolic syndrome. *Gynecology*. 2021;23(3):260-6 (in Russian)].
2. Bolovis DI, Brucker CVM. Unilateral pectineal suspension – A new surgical approach for apical correction of pelvic organ prolapse. *Facts Views Vis Obgyn*. 2022;14(2):177-81. DOI:10.52054/FVVO.14.2.015
3. Paolo C, Alessandro A, Salucci P. Laparoscopic cervicopexy for correction of apical genital prolapse in 10 steps: a pilot study. *Int Urogynecol*. 2021;32(5):1313-6. DOI:10.1007/s00192-020-04536-6
4. Попов А.А., Федоров А.А., Идашкин А.Д., и др. Реализация программы ускоренного восстановления у пациенток, оперированных лапароскопическим и робот-ассистированным доступом

- в гинекологии. Информационно-методическое письмо. 2021. Режим доступа: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Realizatsiya-programmy-uskorennoy-vosstanovleniya-u-patsientok-operirovannyh-laparoskopicheskim-i-robot-assistirovannym-dostupom-v-ginekologii.pdf>. Ссылка активна на 25.01.2023 [Popov AA, Fedorov AA, Idashkin AD, et al. Realizatsiya programmy uskorennoy vosstanovleniya u pacientok, operirovannyh laparoskopicheskim i robot-assistirovannym dostupom v ginekologii. Informacionno-metodicheskoe pis'mo. Available at: <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2018/03/Realizatsiya-programmy-uskorennoy-vosstanovleniya-u-patsientok-operirovannyh-laparoskopicheskim-i-robot-assistirovannym-dostupom-v-ginekologii.pdf>. Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
5. Carter-Brooks CM, Du AL, Ruppert KM. Implementation of a urogynecology-specific enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(5):495.e1-10.
 6. Nelson G, Altman AD, Nick A. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). Society recommendations—part II. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):323-32.
 7. Nelson G, Altman AD, Nick A. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/ oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). Society recommendations – part I. *Gynecol Oncol*. 2016;140(2):313-22.
 8. Dutta R, Xu R, Cui T. Safety and economics of an enhanced recovery after surgery protocol in pelvic reconstructive surgery. *Int Urogynecol J*. 2022;33(7):1875-80. DOI:10.1007/s00192-021-05054-9
 9. El Haraki AS, Burns J, Crafto CL. Voiding function after sacrocolpopexy versus native tissue transvaginal repair for apical pelvic organ prolapse in an ERAS era: A retrospective cohort study. *Int Urogynecol J*. 2022;33(7):1999-2004. DOI:10.1007/s00192-021-04992-8
 10. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(2):52 [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii (VTEO). *Flebologiya*. 2015;4(2):52 (in Russian)].
 11. Jensen LB, Jeppesen U, Bor P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after gynecological day surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;270:1-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.12.027
 12. Jorgensen EM, Li A, Modest AM. Incidence of Venous Thromboembolism After Different Modes of Gynecologic Surgery. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):1275-84. DOI:10.1097/AOG.0000000000002918
 13. Морозов К.М., Колбин А.С., Галанкин Т.Л. Сетевой мета-анализ эффективности применения парнапарина для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018;1:31-9 [Morozov KM, Kolbin AS, Galankin TL. Network meta-analysis for parnaparine effectiveness in venous thromboembolic prevention in surgery. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2018;1:31-9 (in Russian)].
 14. Лапина И.А., Гаврилов М.В., Кольтинова Т.Г. Клинический случай успешного удаления гигантского доброкачественного новообразования яичника лапароскопическим доступом у пациентки после трансплантации сердца. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019;1(77):33-8 [Lapina IA, Gavrilov MV, Kol'tinova TG. Klinicheskii sluchai uspeshnogo udaleniia gigantskogo dobrokachestvennogo novoobrazovaniia iaichnika laparoskopicheskim dostupom u patsientki posle transplantatsii serdtsa. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2019;1(77):33-8 (in Russian)].
 15. Imberti D, Baldini E, Pierfranceschi MG. Prophylaxis of Venous Thromboembolism with Low Molecular Weight Heparin in Bariatric Surgery: a Prospective, Randomised Pilot Study Evaluating Two Doses of Parnaparin (BAFLUX Study). *Obes Surg*. 2014;24(2):284-91. DOI:10.1007/s11695-013-1105-x
 16. Гаврилов М.В., Лапина И.А., Таранов В.В., Кольтинова Т.Г. Опыт коррекции пролапса гениталий при помощи лапароскопической латеральной кольпопексии у пациенток, перенесших тотальную или субтотальную гистерэктомию. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(1):28-32 [Gavrilov MV, Lapina IA, Taranov VV, Koltinova TG. Experience in the correction of genital prolapse with laparoscopic lateral suspension in patients underwent total or subtotal hysterectomy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(1):28-32 (in Russian)].
 17. Dubuisson J, Yaron M, Wenger JM. Treatment of genital prolapse by laparoscopic lateral suspension using mesh: a series of 73 patients. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;15(1):49-55.
 18. Gluck O, Blaganje M, Veit-Rubin N. Laparoscopic Sacrocolpopexy: A Comprehensive Literature Review on Current Practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;245:94-101.
 19. Wijk L, Udumyan R, Pache B. International validation of Enhanced Recovery after Surgery Society guidelines on enhanced recovery for gynecologic surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):237.e1-11.
 20. Лапина И.А., Тянь А.Г., Доброхотова Ю.Э., и др. Принципы «Fast-track хирургии» в лечении миомы матки гигантских размеров. Клинический случай. *Гинекология*. 2022;24(6):543-8 [Lapina IA, Tian AG, Dobrokhotova YuE, et al. Principles of fast-track surgery in the treatment of giant uterine fibroids: a clinical case. *Gynecology*. 2022;24(6):543-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.6.202027
 21. Бельских О.Л., Кузьменко Г.Ю., Михайлова М.Д., Воротнева О.М. Профилактика тромбозов и тромбоэмболий во время гинекологических операций. *Медицинский алфавит*. 2016;4(267):44-7 [Bel'skikh OL, Kuz'menko GU, Mikhaylova MD, Vorotneva OM. Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhnenii vo vremia ginekologicheskikh operatsii. *Meditsinskii alfavit*. 2016;4(267):44-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для интраоперационной профилактики послеоперационного спайкообразования при хирургической коррекции дистальной окклюзии маточных труб

С.В. Рыбников[✉], Н.В. Артымук

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты при хирургической коррекции дистальной трубной окклюзии в восстановлении естественной фертильности у пациенток с бесплодием.

Материалы и методы. Дизайн исследования: проспективное когортное. В основную группу (1-я группа) включены 54 женщины, в группу сравнения (2-я группа) – 58 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, обусловленным дистальной окклюзией маточных труб. Пациенткам 1-й группы на заключительном этапе эндоскопической реконструктивно-пластической операции на поверхность маточных труб нанесен противоспаечный барьер Антиадгезин® (по 5 мл на каждую оперированную маточную трубу). Оценивались первичные исходы (проходимость маточных труб через 3 мес) и вторичные исходы (наступление маточной беременности в течение первого года). Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 25.0.

Результаты. В течение 3 мес после оперативного лечения проходимость маточных труб зарегистрирована в 1-й группе у 32 (59,3%), во 2-й – у 24 (41,4%) пациенток ($\chi^2=3,445$; $p=0,064$). Частота наступления маточной беременности в 1-й группе в течение первого года после оперативного лечения зарегистрирована статистически значимо чаще, чем во 2-й группе – у 21 (38,9%) и 12 (20,7%) женщин соответственно ($\chi^2=4,447$; $p=0,035$).

Заключение. Проведение эндоскопических реконструктивно-пластических операций с применением противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты у пациенток с дистальной окклюзией маточных труб позволяет несколько снизить частоту послеоперационной реокклюзии маточных труб в течение 3 мес после оперативного лечения и статистически значимо увеличить частоту наступления маточной беременности в течение года преимущественно у пациенток с III–IV степенью спаечного процесса в малом тазу.

Ключевые слова: Антиадгезин, противоспаечный гель на основе гиалуроновой кислоты, хирургическая коррекция, дистальная окклюзия, послеоперационные спайки, трубно-перитонеальное бесплодие, сальпингостомия

Для цитирования: Рыбников С.В., Артымук Н.В. Эффективность противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для интраоперационной профилактики послеоперационного спайкообразования при хирургической коррекции дистальной окклюзии маточных труб. Гинекология. 2023;25(2):222–226. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202235

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness of hyaluronic acid-based anti-adhesion gel for intraoperative prevention of postoperative adhesions in surgical correction of distal occlusion of the fallopian tubes: Prospective cohort study

Sergey V. Rybnikov[✉], Natalia V. Artymuk

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of hyaluronic acid anti-adhesion gel in surgical correction of distal tubal occlusion in restoring natural fertility in patients with infertility.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted. The main group (group 1) included 54 women; the comparison group (group 2) included 58 women with tuboperitoneal infertility due to distal occlusion of the fallopian tubes. In group 1 patients, at the final stage of endoscopic reconstructive plastic surgery on the surface of the fallopian tubes, anti-adhesion barrier Anti-adhesion® was applied (5 mL per each operated fallopian tube). Primary outcomes (patency of the fallopian tubes after 3 months) and secondary outcomes (onset of uterine pregnancy during the first year) were assessed. Statistical results were processed using the IBM SPSS Statistics version 25.0 software package.

Results. Within 3 months after surgical treatment, the patency of the fallopian tubes was reported in 32 (59.3%) group 1 patients and 24 (41.4%) group 2 patients ($\chi^2=3.445$; $p=0.064$). The rate of uterine pregnancy in group 1 during the first year after surgical treatment was significantly higher than in group 2: 21 (38.9%) and 12 (20.7%) women, respectively ($\chi^2=4.447$; $p=0.035$).

Conclusion. Endoscopic reconstructive plastic surgeries using hyaluronic acid-based anti-adhesion gel in patients with distal tubal occlusion slightly reduces the frequency of postoperative reocclusions of the fallopian tubes within 3 months after surgical treatment and significantly increase the rate of uterine pregnancy during the year after surgery mainly due to patients with grade III–IV of adhesive process in the pelvis.

Keywords: anti-adhesion, hyaluronic acid-bases anti-adhesion gel, surgical correction, distal occlusion, postoperative adhesions, tuboperitoneal infertility, salpingostomy

For citation: Rybnikov SV, Artymuk NV. Effectiveness of hyaluronic acid-based anti-adhesion gel for intraoperative prevention of postoperative adhesions in surgical correction of distal occlusion of the fallopian tubes: Prospective cohort study. Gynecology. 2023;25(2):222–226. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202235

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Рыбников Сергей Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеМГМУ.
E-mail: rsvdok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4229-6781

Артымук Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеМГМУ.
E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

[✉]Sergey V. Rybnikov – D. Sci. (Med.), Kemerovo State Medical University.
E-mail: rsvdok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4229-6781

Natalia V. Artymuk – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University.
E-mail: artymuk@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7014-6492

Бесплодие является одной из наиболее важных проблем современной гинекологии, нарушающих социальную и психологическую адаптацию женщин. Трубно-фактор бесплодия в виде функциональной несостоятельности маточных труб или нарушения их проходимости выявляют у 35–60% пациенток с нарушением репродуктивной функции. Бесплодие, которое обусловлено спаечным процессом в малом тазу при условии проходимости маточных труб, определяется как «перитонеальное» и встречается в 10–35% случаев. Таким образом, сочетание патологии маточных труб со спаечным процессом в области придатков матки является одной из наиболее частых форм женского бесплодия [1].

Проблему отсутствия беременности, обусловленную дистальной трубной окклюзией, с формированием гидросальпинксов и непроходимостью маточных труб на фоне спаечного процесса в области придатков матки возможно эффективно разрешать путем применения эндоскопических реконструктивно-пластических операций на маточных трубах [2]. Трудности и риски в оперативной гинекологии связаны, с одной стороны, с интраоперационными и ранними послеоперационными осложнениями, с другой – с большой вероятностью развития спаечного процесса в области оперативного вмешательства, что может в последующем снизить шансы успешного наступления и вынашивания беременности у оперированных женщин [3]. Считается, что любое хирургическое вмешательство на органах брюшной полости и малого таза ведет к образованию спаек [4]. Несмотря на то что послеоперационное спайкообразование – это физиологический процесс, реализующийся как защитная реакция организма в ответ на операционную травму, существуют predisposing и производящие факторы, способствующие образованию спаек, основные из которых – грубое манипулирование тканями во время хирургического вмешательства, ишемия и избыточное применение электрохирургии. В связи с этим одной из задач, которая стоит перед оперирующим врачом в ходе выполнения в том числе малоинвазивных и органосохраняющих операций в гинекологии, является профилактика развития послеоперационного спаечного процесса [5–7]. Несмотря на совершенствование техники выполнения эндоскопических реконструктивно-пластических операций на органах малого таза и использование различных реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде, частота реокклюзии маточных труб и образования послеоперационных спаек остается достаточно высокой, что и делает данную проблему весьма актуальной [8].

Для профилактики образования спаек в оперативной гинекологии большое значение получило интраоперационное применение противоспаечных гелей, разобщающих раневые поверхности, с целью создания временного «барьера» [4–6]. Одним из таких препаратов является Антиадгезин® (STADA) – раствор натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы на жидкой основе, эффект которого связан с созданием временного искусственного барьера между поврежденными тканями, что обеспечивает эффективное разделение поверхностей на время их заживления. В настоящее время соединения гиалуроновой кислоты широко применяются в оперативной гинекологии в качестве противоспаечных средств [7]. Гиалуроновая кислота представляет собой гликозаминогликан, который в норме обнаруживается в разных тканях, в синовиальной и перитонеальной жидкостях. Как естественное биологическое соединение организма, имеющее иммунологическую совместимость, оно наиболее удобно в качестве противоспаечного средства [9–12].

Цель исследования – оценить эффективность противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты при хирургической коррекции дистальной трубной окклюзии в восстановлении естественной фертильности у пациенток с бесплодием.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное когортное. В исследование включены 112 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ГАУЗ «ККБСМП им. М.А. Подгорбунского» с 2018 по 2021 г. У всех пациенток, включенных в исследование, во время проведения лапароскопии диагностирована дистальная трубная окклюзия с развитием гидросальпинксов. Во время выполнения лапароскопического этапа операции с использованием оборудования и инструментария фирмы Karl Storz (Германия) всем женщинам выполнены адгезиолизис (утеролизис, оментолизис, колонолизис, сальпингоовариолизис), реконструктивно-пластические операции на маточных трубах. При проведении сальпингостомии у пациенток обеих исследуемых групп вариантом фиксации эвертированной слизистой маточных труб к серозной оболочке ампулы для профилактики реокклюзии выбраны швы с интракорпоральным наложением узлов. В основную группу (1-ю группу) включены 54 женщины, в группу сравнения (2-ю группу) – 58 женщин после реконструктивно-пластической операции для коррекции трубно-перитонеального фактора бесплодия. Критерии включения в 1-ю группу: трубно-перитонеальное бесплодие, реконструктивно-пластическая эндоскопическая операция с введением на заключительном этапе с целью профилактики спаечного процесса и реокклюзии маточных труб на поверхность маточных труб противоспаечного барьера Антиадгезин® (по 5 мл на оперированную маточную трубу). Критерии не включения в 1-ю группу: мужской фактор бесплодия, другие формы женского бесплодия (эндокринное, маточное, иммунологическое), отказ от участия в исследовании.

Критерии включения во 2-ю группу: трубно-перитонеальное бесплодие, реконструктивно-пластическая эндоскопическая операция с введением в брюшную полость на заключительном этапе с целью профилактики спаечного процесса 200 мл раствора Рингера. Критерии не включения во 2-ю группу: мужской фактор бесплодия, другие формы женского бесплодия (эндокринное, маточное, иммунологическое), отказ от участия в исследовании, использование противоспаечных барьеров при оперативном вмешательстве.

Проспективно проводилась оценка первичных исходов: проходимость маточных труб (гистеросальпингография) в течение 3 мес после оперативного лечения и вторичные исходы (частота наступления беременности, частота наступления маточной беременности) в течение года после проведенной хирургической коррекции трубно-перитонеального фактора бесплодия.

С целью оценки проходимости маточных труб всем пациенткам проведена гистеросальпингография: процедура проводилась на рентгенопрозрачном гинекологическом кресле на 16–22-й день менструального цикла цифровым рентгеновским аппаратом Siemens (Германия), с применением препарата Омнипак с концентрацией йода 300 мг/мл общим объемом от 10 до 20 мл, а 45 женщинам, перенесшим реконструктивные вмешательства на маточных трубах, проводили по показаниям, в том числе из-за низкой информативности рентгенологической оценки проходимости маточных труб, повторную лапароскопию через 5–6 мес после операции, во время которой оценивали выраженность спаечного процесса и проходимость маточных труб и при необходимости про-

Таблица 1. Клинико-анамнестические особенности пациенток 1 и 2-й групп**Table 1. Clinical and history features of group 1 and 2 patients**

Фактор	1-я группа (n=54), абс. (%)	2-я группа (n=58), абс. (%)	χ^2, p
Хронические экстрагенитальные инфекционные заболевания	18 (33,3)	20 (34,5)	$\chi^2=0,014$; $p=0,898$
ВЗОМТ	40 (74,1)	38 (65,5)	$\chi^2=0,968$; $p=0,326$
ИППП	21 (38,9)	23 (39,7)	$\chi^2=0,007$; $p=0,934$
Операции на органах малого таза	26 (48,1)	29 (50)	$\chi^2=0,038$; $p=0,845$

Таблица 2. Степень выраженности спаечного процесса у обследованных пациенток**Table 2. The severity of the adhesion process in the study patients**

Степень тяжести спаечного процесса	Основная группа (n=54), абс. (%)	Группа сравнения (n=58), абс. (%)	χ^2, p
I–II	19 (35,2)	22 (37,9)	$\chi^2=0,091$; $p=0,764$
III–IV	35 (64,8)	36 (62,1)	

водили повторное оперативное лечение, направленное на удаление маточных труб, подвергшихся реокклюзии после предшествующего оперативного вмешательства.

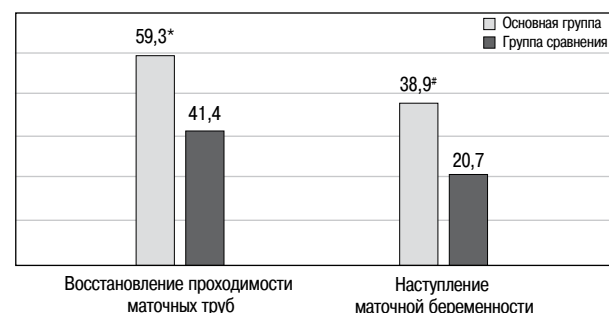
Статистическая обработка результатов проведена с использованием показателей вариационной статистики с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США). Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Колмогорова–Смирнова; равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента (в случае нормального распределения) и U-критерию Манна–Уитни для не связанных и критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий согласия χ^2 (при отклонении распределения от нормального). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

При изучении полученных нами клинико-анамнестических данных женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза отмечено, что у большинства обследованных пациенток имелась типичная клиническая картина хронического сальпингоофорита и спаечного процесса в малом тазу, проявляющаяся болями внизу живота. Средний возраст пациенток основной группы составил $27,3 \pm 3,9$ года, в контрольной – $27,7 \pm 3,7$ года ($p=0,930$); средняя продолжительность бесплодия – $5,9 \pm 2,3$ и $6,1 \pm 2,4$ года соответственно ($p=0,952$). При изучении гинекологического анамнеза установлено, что средний возраст наступления менархе составил в основной группе $13,6 \pm 0,07$ года; в группе сравнения – $13,3 \pm 0,1$ года ($p=0,672$); менструальная функция сохранена у всех женщин в обеих исследуемых группах.

Ведущей причиной бесплодия трубно-перитонеального характера в обеих группах явилось наличие в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) – у 78 (69,6%) женщин, по поводу которых неоднократно проводились курсы антибактериальной терапии; в том числе в условиях стационара 24 (30%) женщинам, в амбулаторных условиях – 47 (60,3%) пациенткам.

Клинико-анамнестические особенности пациенток, включенных в исследование, которые потенциально могли спо-

Рис. 1. Первичные и вторичные исходы у пациенток после реконструктивно-пластических операций при трубно-перитонеальном бесплодии, %.**Fig. 1. Primary and secondary outcomes in patients after reconstructive plastic surgery in tuboperitoneal infertility, %.**

* $\chi^2=3,445$; $p=0,064$ – частота восстановления проходимости маточных труб в 1 и 2-й группах;
* $\chi^2=4,447$; $p=0,035$ – частота наступления маточной беременности в 1 и 2-й группах.

собствовать формированию трубно-перитонеального бесплодия, представлены в табл. 1.

Хронические экстрагенитальные инфекционные заболевания, ВЗОМТ, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), операции на органах малого таза встречались у пациенток обеих групп со сходной частотой.

У всех вошедших в исследование оперированных больных выявлен спаечный процесс в полости малого таза различной степени выраженности в соответствии с классификацией Американского общества фертильности (1988 г.). Парусные и грубые фиброзные спайки между органами малого таза изменяли анатомо-топографические взаимоотношения между концевыми отделами маточных труб и яичниками, подвергали деформации маточные трубы, что в свою очередь могло нарушать их функциональную активность. Степень выраженности спаечного процесса в малом тазу у всех оперированных пациенток представлена в табл. 2.

По степени тяжести спаечного процесса обе группы сопоставимы: так, тазово-перитонеальные спайки I–II степени встречались у 1/3 женщин обеих групп, III–IV степени – у 2/3 женщин ($\chi^2=0,091$; $p=0,764$).

Первичные и вторичные исходы у пациенток после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах при бесплодии трубно-перитонеального генеза представлены на рис. 1.

Результаты проведенного исследования показали, что у пациенток 1-й группы, у которых на заключительном этапе эндоскопической операции с целью профилактики спаечного процесса и реокклюзии маточных труб использован противоспаечный гель, восстановление проходимости маточных труб в течение 3 мес зарегистрировано статистически несколько чаще, чем в группе сравнения, соответственно у 32 (59,3%) и 24 (41,4%) пациенток ($\chi^2=3,445$; $p=0,064$), а частота наступления маточной беременности в 1-й группе в течение первого года после оперативного лечения зарегистрирована статистически значимо чаще, чем во 2-й группе – у 21 (38,9%) и 12 (20,7%) женщин ($\chi^2=4,447$; $p=0,035$).

При I–II степени выраженности спаечного процесса в малом тазу у пациенток с интраоперационным применением противоспаечного геля (1-я группа) процент проходимых маточных труб составил 73,7% (14 женщин), а при III–IV степени выраженности спаек в полости малого таза после сальпингостомии – 51,4% (18 пациенток). Частота восстановления проходимости маточных труб во 2-й группе

(без применения противоспаечного рассасывающегося барьера) при I–II степени выраженности спаек составила 59,1% (13 пациенток), при III–IV степени – 30,6% (11 женщин).

В течение года независимо от групповой принадлежности 12 пациенток прооперированы по поводу внематочной беременности, в 8 случаях произведена сальпингэктомия, 4 женщинам выполнен «милкинг» плодного яйца. Кроме того, повторное оперативное лечение перенесли 2 женщины, его причиной стали кисты яичников. Все операции выполнены эндоскопическим доступом.

В целом наступление беременности у пациенток, перенесших реконструктивно-пластические операции на маточных трубах, в обеих клинических группах наблюдалось в 45 (40,2%) случаях, у 33 (29,5%) женщин беременность являлась маточной, а у 12 (10,7%) наступившая беременность – внематочная.

Частота наступления маточной и внематочной беременности у пациенток 1 и 2-й группы с I–II и III–IV степенью тазово-перитонеальных спаек в малом тазу представлена на рис. 2.

Как показал анализ полученных результатов, частота наступления маточной беременности после хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия независимо от способа профилактики послеоперационной реокклюзии маточных труб и спаечного процесса в малом тазу оказалась значительно выше у женщин с I–II степенью выраженности спаек по сравнению с аналогичными значениями у пациенток с III–IV степенью спаек. С увеличением степени выраженности спаечного процесса в малом тазу возрастает частота случаев внематочной беременности.

Во 2-й группе пациенток (без интраоперационного использования противоспаечного коллагенового барьера) при I–II степени спаечного процесса процент наступления маточной беременности от числа прооперированных женщин с указанной степенью выраженности спаек составил 31,8% (7 пациенток), а у женщин с I–II степенью спаек и формированием гидросальпинксов после проведения реконструктивной операции с использованием противоспаечного коллагенового барьера процент подтвержденных беременностей в позднем послеоперационном периоде – 42,1% (8 пациенток). В контрольной группе при III–IV степени спаечного процесса в малом тазу процент наступления маточной беременности составил 13,9% (5 женщин), а у пациенток основной группы при III–IV степени выраженности спаечного процесса – 31,4% (11 женщин), что статистически значимо превосходило результаты лечения женщин в контрольной группе.

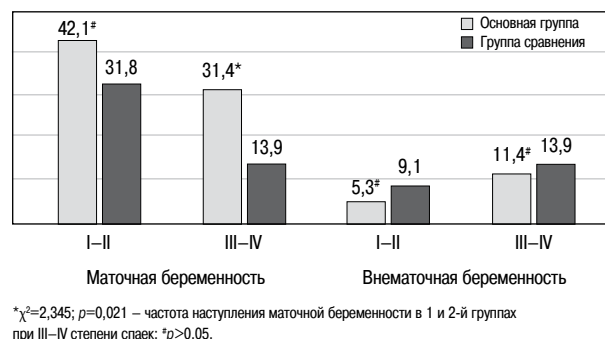
Частота наступления эктопической беременности после сальпингостомии и применения противоспаечного геля при I–II степени спаечного процесса в малом тазу составила 5,3% (1 пациентка), при III–IV степени – 11,4% (4 женщины); без применения противоспаечного барьера: при I–II степени спаек – 9,1% случаев (2 пациентки), а при III–IV степени – в 13,9% случаев (5 женщин).

Обсуждение

При изучении клинко-анамнестических данных пациенток, включенных в исследование, установлено, что подавляющее большинство женщин имели в анамнезе ВЗОМТ, ИППП, предшествующие операции на органах малого таза или экстрагенитальные заболевания инфекционного генеза. Роль инфекционного фактора в генезе трубно-перитонеального бесплодия в настоящее время доказана и изучалась ранее многими авторами [1, 2, 13]. Накопленный нами опыт хирургического лечения бесплодия трубно-перитонеального генеза свидетельствует о том, что при проведении эндоскопической терминальной сальпингостомии предпочти-

Рис. 2. Частота наступления маточной и внематочной беременности у пациенток 1 и 2-й группы с I–II и III–IV степенью тазово-перитонеальных спаек в малом тазу, %.

Fig. 2. Incidence of uterine and ectopic pregnancy in patients of groups 1 and 2 with grade I–II and III–IV of pelvic and peritoneal adhesions in the pelvis, %.



тельнее фиксировать эвертированную слизистую маточной трубы к серозной оболочке ампулы наложением швов, чем выполнять круговую биполярную коагуляцию дистального отдела маточной трубы [8].

В проведенном исследовании обращает на себя внимание достаточной высокий процент восстановления проходимости маточных труб – 59,3% по сравнению с результатами других исследователей [2, 14], что, на наш взгляд, связано со строгим соблюдением мер интраоперационной профилактики послеоперационного спайкообразования (бережное отношение к тканям в области оперативного вмешательства, тщательный прецизионный гемостаз, использование только биполярной энергии), фиксации эвертированной слизистой маточной трубы швами с интракорпоральным наложением узлов при выполнении сальпингостомии и использование противоспаечного барьера на заключительном этапе операции. Характерным в равной степени для обеих клинических групп явилось сочетание отсутствия спаечного процесса в малом тазу и наличие единичных спаек и реокклюзии дистального отдела трубы после проведенной сальпингостомии.

Сравнительно небольшое число случаев наступления беременности у наших пациенток после сальпингостомии обусловлено сочетанием у подавляющего числа оперированных больных тяжелого повреждения дистального отдела маточных труб с выраженной распространенностью грубого спаечного процесса в малом тазу. Отмечено увеличение числа случаев внематочной беременности с ростом выраженности спаечного процесса в полости малого таза в обеих клинических группах, что в свою очередь сопоставимо с результатами проведенных ранее исследований [15, 16]. На основании данных литературы и собственного опыта мы считаем, что выраженный спаечный процесс в малом тазу, грубые спайки, фиксирующие маточную трубу и яичник между собой и прикрепляющие окружающие их структуры к боковой стенке малого таза или к другим тазовым органам, тяжелые повреждения маточных труб с вовлечением в предшествующий воспалительный процесс всех ее стенок – интралюминальные спайки, отсутствие фимбрий и складок в ампулярном отделе труб, наличие больших гидросальпинксов (более 4 см в диаметре), а также толстостенные, нодозно измененные маточные трубы ведут к неприемлемо низкому успеху сальпингостомии. В этих случаях, по нашему мнению и мнению ряда авторов, преимущество имеет применение вспомогательных репродуктивных технологий [14].

Заключение

Проведение эндоскопических реконструктивно-пластических операций с применением противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты у пациенток с дистальной окклюзией маточных труб позволяет несколько снизить частоту послеоперационной реокклюзии маточных труб в течение 3 мес после оперативного лечения и статистически значимо увеличить частоту наступления маточной беременности в течение года преимущественно у пациенток с III–IV степенью спаечного процесса в малом тазу. Необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования в этом направлении.

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

1. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010 [Sukhikh GT, Nazarenko TA. Besplodnyi brak. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniiu: rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian)].
2. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И. Опыт применения противоспаечного барьера у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. *РМЖ*. 2017;15:1141-3 [Dobrokotova YuE, Grishin II, Grishin AI. Experience of the use of an adhesion barrier in patients with tubal peritoneal factor infertility. *RMJ*. 2017;15:1141-3 (in Russian)].
3. Тихомиров А.Л., Геворкян М.А., Сарсания С.И. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика. *Проблемы репродукции*. 2016;22(6):66-73 [Tikhomirov AL, Gevorkian MA, Sarsaniia SI. The risk of postoperative adhesions in gynecology and their prevention. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(6):66-73 (in Russian)].
4. Ahmad G, Cheong YC, Metwally ME, Watson AJS. The use of adhesion prevention agents in obstetrics and gynaecology. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists. 2013.
5. Сопуев А.А., Ормонов М.К., Кудаяров Э.Э., и др. Некоторые современные представления о послеоперационном спаечном процессе в брюшной полости. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2020;3:21-8 [Sopuev AA,

Ormonov MK, Kudaarov EE, et al. Nekotoryye sovremennyye predstavleniya o posleoperatsionnom spaечном protsesse v bryushnoi polosti. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki*. 2020;3:21-8 (in Russian)].

6. Шукина Н.А., Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Земскова Н.Ю. Опыт применения противоспаечного барьера при органосберегающих операциях в гинекологии. *Медицинский алфавит*. 2017;4(37):10-3 [Shchyukina NA, Buyanova SN, Babunashvili EL, Zemskova NV. Experience in use of anti-collapsible barrier in organ-saving operations in gynecology. *Meditsinskiy alfavit*. 2017;4(37):10-3 (in Russian)].
7. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаиладзе С.Я. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонализация менеджмента пациенток. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):69-73 [Orazov MR, Mikhaleva LM, Ismailzade SYa. Protivospaечnyye bariery v klinicheskoy praktike: personifikatsiya menedzhmenta patsientok. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2021;9(3):69-73 (in Russian)].
8. Рыбников С.В. Комплексное применение методов экстракорпоральной гемокоррекции после эндоскопических реконструктивно-пластических операций на органах малого таза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2007 [Rybnikov SV. Kompleksnoye primeneniye metodov ekstrakorporal'noi gemokorreksii posle endoskopicheskikh rekonstruktivno-plasticheskikh operatsii na organakh malogo taza: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk, 2007 (in Russian)].
9. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Application of hyaluronic acid in patients with interstitial cystitis. *J Chin Med Assoc*. 2021;84(4):341-3.
10. Zhou Q, Shi X, Saravelos S, et al. Auto-crosslinked hyaluronic acid gel for prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: a randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(2):307-13.
11. Молотков А.С., Попов Э.Н., Судаков Д.С., и др. Опыт внутриматочного применения противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты для профилактики синдрома Ашермана у пациенток с патологией полости матки и тяжелыми формами эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(6):12-9 [Molotov AS, Popov EN, Sudakov DS, et al. Experience of intrauterine application of anti-adhesive gel based on hyaluronic acid in the prevention of Asherman's syndrome in patients with the pathology of the uterine cavity and severe forms of endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2017;66(6):12-9 (in Russian)].
12. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., и др. Внутриматочные синехии: век спустя. *РМЖ*. 2017;12:895-9 [Popov AA, Manannikova TN, Alieva AS, et al. Intrauterine synechiae: a century later. *RMJ*. 2017;12:895-9 (in Russian)].
13. Сулима А.Н., Пучкина Г.А. Оценка эффективности комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса в малом тазу. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(2):130-6 [Sulima AN, Puchkina GA. Efficacy of complex preventive approach to postoperative pelvic adhesions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):130-6 (in Russian)].
14. Григорян Э.С., Цхай В.Б., Гребенникова Э.К., и др. Трубно-перитонеальная форма бесплодия: этиология, факторы риска, современные методы лечения. *Мать и дитя в Казбасе*. 2019;2:10-4 [Grigoryan ES, Tskhay VB, Grebennikova EK, et al. Pipe-peritoneal form of infertility: etiology, risk factors, modern methods of treatment. *Mat' i ditya v Kazbasse*. 2019;2:10-4 (in Russian)].
15. Гадаева И.В., Хохлова И.Д., Джибладзе Т.А. Внематочная (эктопическая) беременность. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2020;7(1):4-9 [Gadayeva IV, Khokhlova ID, Dzhibladze TA. Ectopic pregnancy. *VF Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2020;7(1):4-9 (in Russian)].
16. Okabayashi K, Ashrafi H, Zacharakis E, et al. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surg Today*. 2014;44(3):405-20.

Статья поступила в редакцию /

The article received: 07.04.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Влияние лазерной и динамической квадрупольной радиочастотной терапии на экспрессию белков коллагеногенеза в эпителии влагалища и эластичность тканей у женщин с пролапсом гениталий

Ю.Э. Доброхотова^{✉1}, Е.Н. Карева^{1,2}, И.И. Гришин¹, Н.А. Кочина¹, Е.В. Краснощок^{1,2}, В.И. Комагоров¹

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

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

Аннотация

Обоснование. Пролапс гениталий в большой степени влияет на качество жизни пациенток. Частота рецидивов после оперативного лечения, по разным данным, составляет от 30 до 60%.

Цель. Определить и сравнить уровни экспрессии белков метаболизма коллагена до и после воздействия лазером и радиочастотой в послеоперационном периоде у пациенток в постменопаузе, а также сравнить данные ультразвуковой эластографии для обоснования назначения данных методов воздействия в качестве реабилитационной программы.

Материалы и методы. Произведен забор гистологического материала у 54 пациенток с пролапсом гениталий 3-й степени по POP-Q в постменопаузе, а также ультразвуковое исследование до операции и после реабилитационной терапии. Для оценки уровня экспрессии коллагена I типа, матричных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР-1, ТИМР-2) использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени. Ультразвуковое исследование проводилось по технологии компрессионной эластографии, с анализом цветовой шкалы и коэффициента деформации тканей.

Результаты. Получены данные об увеличении экспрессии ТИМР-1 в 7 раз и ТИМР-2 в 4 раза в группе радиочастотной терапии по сравнению с группой до лечения; а также снижение экспрессии ТИМР-2 в 64 раза в ткани влагалища женщин в группе после лазерной терапии по сравнению с группой до лечения. Достоверный рост экспрессии генов ТИМР-1 и ТИМР-2 в ткани влагалища после радиочастотного воздействия, снижение ТИМР-2 после лазерного воздействия демонстрируют компенсаторный эффект биологических маркеров в ответ на энергетическую терапию, а также ремоделирующее действие данных методов. По данным ультразвукового исследования у пациенток повысилась эластичность тканей после лазерного и радиочастотного методов воздействия.

Заключение. Полученные результаты позволяют использовать радиочастотный и лазерный методы терапии в послеоперационном периоде как методы реабилитации.

Ключевые слова: полимеразная цепная реакция, пролапс гениталий, реабилитация, коллаген, ММР, ТИМР, экспрессия, мРНК, лазерная терапия, радиочастотная терапия, эластография, ультразвуковая эластография, коэффициент деформации

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н., Гришин И.И., Кочина Н.А., Краснощок Е.В., Комагоров В.И. Влияние лазерной и динамической квадрупольной радиочастотной терапии на экспрессию белков коллагеногенеза в эпителии влагалища и эластичность тканей у женщин с пролапсом гениталий. Гинекология. 2023;25(2):228–233. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202114

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**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.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Карева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenakareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9441-3468

Гришин Игорь Игоревич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igrishin.md@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5839-1858

Кочина Наталья Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: natalyakochina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7748-0071

Краснощок Екатерина Вадимовна – ассистент каф. фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), ст. лаборант каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: katherinekamagina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3538-1977

Комагоров Владимир Игоревич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: v.i.komagorov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4510-4244

[✉]**Yulia E. Dobrohotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Elena N. Kareva – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenakareva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9441-3468

Igor I. Grishin – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igrishin.md@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5839-1858

Natalia A. Kochina – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyakochina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7748-0071

Ekaterina V. Krasnoshchok – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: katherinekamagina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3538-1977

Vladimir I. Komagorov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: v.i.komagorov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4510-4244

The effect of laser and dynamic quadripolar radiofrequency therapies on the expression of collagenogenesis proteins in the vaginal epithelium and tissue elasticity in women with genital prolapse

Yulia E. Dobrokhotova^{✉1}, Elena N. Kareva^{1,2}, Igor I. Grishin¹, Natalia A. Kochina¹, Ekaterina V. Krasnoshchok^{1,2}, Vladimir I. Komagorov¹

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

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

Abstract

Background. Genital prolapse dramatically affects the quality of life of patients. Various sources show that the relapse rate after surgical treatment is 30 to 60%.

Aim. To determine and compare the expression levels of collagen metabolism proteins before and after exposure to laser and radio frequency in the postoperative period in postmenopausal patients and to compare ultrasound elastography data to justify using these exposure methods as a rehabilitation program.

Materials and methods. Histological specimens were collected from 54 patients with postmenopausal POP-Q grade 3 genital prolapse, and an ultrasound examination was made before surgery and after rehabilitation therapy. A real-time polymerase chain reaction method was used to assess the expression level of type I collagen, matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9), and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2). Ultrasound examination was performed using the technology of compression elastography with the analysis of the color scale and the coefficient of tissue deformation.

Results. Data were obtained on the increase in the expression of TIMP-1 by 7 times and TIMP-2 by 4 times in the radiofrequency therapy group compared to the group before treatment, as well as a 64-fold decrease in TIMP-2 expression in the vaginal tissue of women in the group after laser therapy compared to the group before treatment. A significant increase in the expression of TIMP-1 and TIMP-2 genes in vaginal tissue after radiofrequency exposure and a decrease in TIMP-2 after laser exposure demonstrate the compensatory effect of biological markers in response to energy therapy, as well as the remodeling effect of these methods. According to ultrasound, tissue elasticity in patients increased after laser and radiofrequency exposure.

Conclusion. The results support using radiofrequency and laser therapy in the postoperative period as rehabilitation methods.

Keywords: PCR, genital prolapse, rehabilitation, collagen, MMP, TIMP, expression, mRNA, laser therapy, radiofrequency therapy, elastography, ultrasound elastography, strain-ratio

For citation: Dobrokhotova YuE, Kareva EN, Grishin II, Kochina NA, Krasnoshchok EV, Komagorov VI. The effect of laser and dynamic quadripolar radiofrequency therapies on the expression of collagenogenesis proteins in the vaginal epithelium and tissue elasticity in women with genital prolapse. *Gynecology*. 2023;25(2):228–233. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202114

Введение

Пролапс гениталий (ПГ) – патологическое состояние, при котором происходит опущение тазового дна и органов малого таза изолированно или в сочетании [1, 2]. ПГ представляет собой актуальную медико-социальную проблему ввиду широкой распространенности, высокой частоты рецидивирования и значительного влияния на качество жизни пациенток. Распространенность генитального пролапса колеблется от 2,9 до 97,7% в мире и составляет около 30% от всех гинекологических заболеваний [3].

В этиопатогенезе ПГ играет роль множество факторов: возраст пациенток, менопауза, увеличенный индекс массы тела, растяжение и травмы тканей во время вагинальных родов, масса тела новорожденного, а также сопутствующие заболевания женщины, которые могут приводить к резкому повышению внутрибрюшного давления (болезни кишечника и легких, сопровождающиеся хроническими запорами и кашлем) [4]. Однако обсуждаемой проблемой остается вероятность развития ПГ у молодых нерожавших женщин со стабильным гормональным фоном и без повышения внутрибрюшного давления. В работах многих авторов показано, что опущение и полное выпадение внутренних половых органов у женщин является проявлением дисплазии соединительной ткани, которая выявляется у 78,8–98,3% пациенток с ПГ [5].

По данным многочисленных исследований, несостоятельность соединительной ткани при ПГ, а именно снижение ее прочности и упругости, формируется в результате качественных преобразований, связанных с нарушением метаболизма белков и изменением соотношения коллагенов [6]. Из этого следует, что в патогенезе ПГ основную роль играют нарушения в метаболизме соединительной ткани, а именно изменение состава экстрацеллюлярного (межклеточного)

матрикса (ЭЦМ) связочного аппарата матки и стенок влагалища [7–9]. Важнейшим структурным элементом ЭЦМ является коллаген. Как известно, механическая прочность поддерживающего аппарата таза зависит от количества и качества коллагеновых волокон. Изменение в коллагеновом каркасе связочного аппарата матки и приводит к ослаблению соединительной ткани и развитию ПГ. Тканевое ремоделирование – процесс постоянный, поэтому очень важен баланс между синтезом ткани и ее разрушением. Из всего многообразия типов коллагена в структуре урогенитального тракта преобладает I тип, обеспечивающий механическую прочность тканей [10, 11].

Протеолиз коллагена зависит от активности интерстициальных металлопротеиназ (MMPs), в частности от желатиназ MMP-2 и MMP-9 [12–15]. Для нормального функционирования соединительной ткани необходим баланс между распадом и синтезом коллагена. Деятельность MMPs в свою очередь регулируют тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) [16]. TIMP действуют как ключевые ингибиторы MMPs в тканях путем связывания в активном сайте и формирования комплекса «фермент–ингибитор». TIMP обладают специфичностью к ингибированию металлопротеиназ, с наибольшей активностью TIMP-2 к MMP-2 и TIMP-1 к MMP-9 [17].

В литературе имеются данные об изменениях в уровне экспрессии генов коллагенов I и III типов, MMPs и TIMPs при пролапсе органов малого таза. Результаты нескольких исследований показали, что у женщин с ПГ значительно снижен уровень коллагенов I и III типов и увеличена экспрессия генов MMP-1 в среднем в 1,5 раза, MMP-2 – в 2 раза, а MMP-9 – в 3,2 раза, что вносит большой вклад в разрушение структурной целостности связок [18, 19], в то время как экспрессия TIMP-1 у женщин с ПГ оказалась значительно снижена по

сравнению со здоровыми пациентками [19]. Считается, что избыток MMPs может нарушать функциональное развитие или восстановление связок после травмы у женщин и способствовать изменению их прочности, что может приводить к пролапсу. Таким образом, можно сделать вывод, что ключевую роль в патогенезе генитального пролапса играют коллагены I и III типов, MMP-2, MMP-9 и их ингибиторы TIMP-1 и TIMP-2. Лечение ПГ, в основном хирургическое, связано с коррекцией анатомических дефектов связочного аппарата малого таза [20, 21]. Частота рецидивов в первые 3 года после оперативного лечения составляет 33–60% [22]. Для снижения риска рецидивирования применяются методы послеоперационной реабилитации, одним из которых является метод динамической квадрупольной радиочастотной терапии (ДКРЧ), которая позволяет активизировать процессы регенерации, неоваскуляризации и неоколлагеногенеза [23–26]. Также активно применяются лазерные технологии. За счет абсорбции лазерного луча водой реализуется многоточечное микроаблятивное, коагуляционное и термическое действие, вследствие чего происходит ретракция в тканях – сокращение коллагеновых волокон, а также усиление выработки коллагена и эластина за счет активации белками теплового шока реакции клеточного иммунитета.

Цель исследования – определение уровней экспрессии белков метаболизма коллагена до и после воздействия лазером и RF-методом для подтверждения обоснованности применения данных методов послеоперационной реабилитации.

Понимание патогенетических механизмов ПГ позволит не только улучшить проводимую реабилитацию, но и выявлять потенциальные группы риска по рецидивированию.

Материалы и методы

В исследование вошли 54 пациентки постменопаузального периода с ПГ 3-й степени по POP-Q. Средний возраст обследованных пациенток составлял $64,7 \pm 9,3$ года. Перед включением в исследование от всех получено информированное согласие на участие в обследовании. Критериями включения стали постменопауза и наличие ПГ 3-й степени. Критерии исключения: возраст моложе 55 лет и старше 75 лет, пациентки не в постменопаузе, наличие противопоказаний к RF-терапии (наличие новообразований в области воздействия, острых воспалительных процессов урогенитального тракта, онкологического заболевания в анамнезе), ПГ 1, 2, 4-й степени по POP-Q, аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования в анамнезе, аневризма аорты, наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, воспалительные заболевания кишечника, изъязвления роговицы.

Научное исследование выполнено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.Э. Доброхотова) в гинекологическом отделении ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова».

Перед оперативным лечением всем пациенткам проведено ультразвуковое исследование по технологии компрессионной эластографии, что позволило оценить эластичность ткани путем локальной деформации при дозированной компрессии. Компрессия вызывалась с помощью надавливания датчиком на стенки влагалища. Более эластичная (мягкая) ткань отображается синим цветом, ткань средней эластичности – зеленым, желто-зеленым, а более жесткая – красным цветом. Помимо качественной оценки эластичности тканей (анализа цветовой шкалы) также использовался

Таблица 1. Последовательности праймеров

Table 1. Primer sequences

Название праймера	Нуклеотидная последовательность	
	up	low
<i>GAPDH</i>	caa-ggt-cat-cca-tga-caa-ctt-tg	gtc-cac-cac-cct-gtt-gct-gta-g
<i>Col1A1</i>	agg-gcc-aag-acg-aag-aca-tc	aga-tca-cgt-cat-cgc-aca-aca
<i>MMP-2</i>	agg-act-acg-acc-gcg-aca-ag	tgt-tgc-cca-gga-agg-tga-ag
<i>MMP-9</i>	ctt-cca-act-ttg-aca-gcg-aca	gga-gtg-atc-caa-gcc-cag-tg
<i>TIMP-1</i>	cgc-agc-gag-gag-gtt-tct-cat	ggc-agt-gat-gtg-caa-att-tcc
<i>TIMP-2</i>	tgg-cct-tta-tat-ttg-atc-cac-ac	aaa-aat-cca-aac-gga-aac-aaa-at

количественный критерий – определение коэффициента деформации тканей (strain-ratio) [25].

Исследование проводилось на ультразвуковой системе HS70A компании Samsung Medison трансвагинальным датчиком 4,0–8,0 МГц.

Оперативное лечение выполнялось в объеме передней, задней кольпорафии, кольпоперинеолеваторопластики. Интраоперационно производился забор материала с передней и задней стенок влагалища.

Через 14 дней после операции пациентки рандомизированы на 3 равнозначные группы по 18 человек. В 1-й группе проводилась ДКРЧ аппаратом EVA (Novaclinical, Италия) влагалищной насадкой по технологии ДКРЧ при температуре 41–42°C, с мощностью 25% 1 раз в 10 дней – 6 сеансов. Во 2-й группе пациенткам производилась лазерная терапия с помощью аппарата More-Xel CYMA (BISON, Южная Корея) – 2 сеанса влагалищным датчиком, с промежутком 21 день между сеансами в режиме SUI (stress urinary incontinence) мощностью 22 Вт, временем воздействия 240 мс. В 3-й группе, группе контроля, не проводились реабилитационные мероприятия.

Через 3 мес после оперативного вмешательства проводились контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза в режиме эластографии и забор гистологического материала из передней и задней стенок влагалища на 1 и 7 ч условного циферблата соответственно.

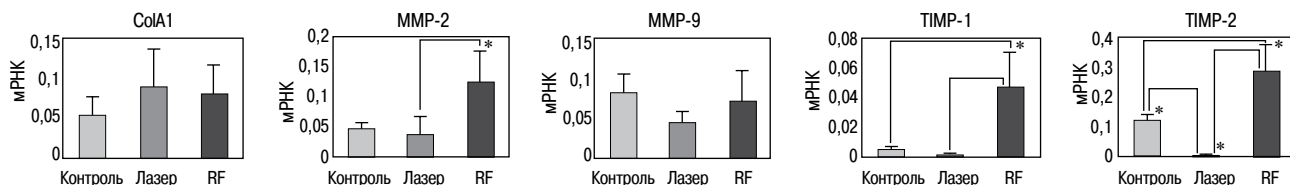
Для оценки уровня экспрессии коллагена I типа (Col1A1), матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и TIMP-1, TIMP-2 до и через 3 мес после лазерного и RF-воздействия из биоптата ткани влагалища выделяли матричную РНК (мРНК) с помощью набора реагентов «РИБО-преп» (AmpliSens, Россия) согласно инструкции производителя. Получение комплементарной ДНК на матрице мРНК проводили с помощью реакции обратной транскрипции с использованием комплекта реагентов «ОТ-1» («Синтол», Россия). Для полимеразной цепной реакции в реальном времени использовали набор готовых реактивов «Реакционная смесь 2,5× для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» на приборе iCycler iQ5 real-time PCR (Bio-Rad, Германия). В качестве контрольного гена использовали ген *GAPDH* (глицеральдегидфосфатдегидрогеназа). Последовательности праймеров искомым генов представлены в табл. 1.

Для определения уровней экспрессии генов использовали формулы $0,5^{-\Delta Ct}$ (для выявления достоверных различий между группами данных) и $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (для выяснения кратности различий), где $\Delta Ct = Ct$ (искомого гена) – Ct (*GAPDH*) и $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$ (при 1-й патологии) – ΔCt (при 2-й патологии).

Все первичные экспериментальные данные обрабатывали с использованием программы GraphPadPrism 5.0. Анализ соответствия признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Колмогорова–Смир-

Рис. 1. Уровни экспрессии генов Col1A1, MMP-2, MMP-9 и TIMP-1, TIMP-2 до (группа контроля) и после реабилитационной терапии (лазер и RF) у пациенток в постменопаузе.

Fig. 1. The expression levels of the Col1A1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 genes before (control group) and after rehabilitation therapy (laser and RF) in postmenopausal patients.



*Уровень достоверности по Манну–Уитни ($p \leq 0,05$); МРНК – экспрессия тестируемого гена по отношению к GAPDH ($0,5^{\Delta\Delta Ct} \times 100$).

Таблица 2. Показатели эластограммы и коэффициента деформации в группах до и после лазерной и радиочастотной терапии и в контрольной группе

Table 2. Elastogram and deformation coefficient in groups before and after laser and radiofrequency therapy and in the control group

Показатели	1-я группа		2-я группа		3-я группа (контрольная)	
	до лечения	после операции и курса квадрупольной радиочастотной терапии	до лечения	после операции и курса лазерной терапии	до лечения	через 3 мес после операции
Эластограмма (цветовое изображение тканей стенок влагалища), абс. (%)	Красный и желто-красный – 13 (72,22)	Зеленый с участками синего – 16 (88,89)	Красный и желто-красный – 14 (77,78)	Зеленый с участками синего – 17 (94,44)	Красный и желто-красный – 16 (88,89)	Зеленый и желто-зеленый – 12 (66,67)
	Зеленый и желто-зеленый – 5 (27,78)	Зеленый и желто-зеленый – 2 (11,11)	Зеленый и желто-зеленый – 4 (22,22)	Зеленый и желто-зеленый – 1 (5,56)	Зеленый и желто-зеленый – 2 (11,11)	Красный и желто-красный – 6 (33,33)
Коэффициент деформации (strain ratio), абс. (%)	$2,5 \pm 1,05 - 13 (72,22)$	$7,8 \pm 1,05 - 16 (88,89)$	$2,8 \pm 0,05 - 14 (77,78)$	$7,9 \pm 0,15 - 17 (94,44)$	$2,5 \pm 1,04 - 16 (88,89)$	$3,8 \pm 0,05 - 12 (66,67)$
	$3,3 \pm 1,11 - 5 (27,78)$	$3,5 \pm 1,12 - 23 (11,11)$	$3,1 \pm 1,05 - 4 (22,22)$	$3,8 - 1 (5,56)$	$3,5 \pm 1,05 - 2 (11,11)$	$2,5 \pm 1,05 - 6 (33,33)$

Примечание. Уровень достоверности по Манну–Уитни ($p \leq 0,05$).

нова. Сравнение независимых переменных в двух выборках осуществляли непараметрическим методом с применением критерия Манна–Уитни. Критерием значимости при статистических расчетах в данной работе являлось значение показателя вероятности ошибки (p) не более 5%, т.е. $p \leq 0,05$.

Результаты

Результаты сравнения относительного количества МРНК Col1A1, MMP-2, MMP-9 и TIMP-1, TIMP-2 до и через 3 мес после воздействия лазера и RF-метода у пациенток в постменопаузе представлены на рис. 1.

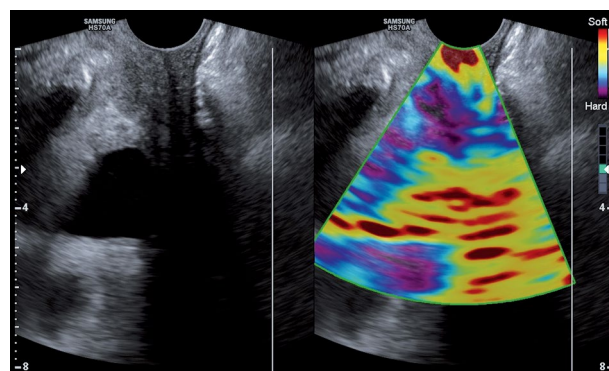
Сравнительный анализ экспрессии генов коллагеногена в ткани влагалища до и после воздействия лазером и методом динамической радиочастотной терапии выявил различие в экспрессии следующих генов: увеличение экспрессии MMP-2 в 10 раз ($p=0,022$), TIMP-1 в 18 раз ($p=0,022$) и TIMP-2 в 250 раз ($p=0,0002$) в группе RF по сравнению с группой лазерной терапии; увеличение экспрессии TIMP-1 в 7 раз ($p=0,003$) и TIMP-2 в 4 раза ($p=0,05$) в группе RF по сравнению с группой до лечения; а также снижение экспрессии TIMP-2 в 64 раза ($p=0,0001$) в ткани влагалища женщин в группе LR по сравнению с группой до лечения.

Достоверных различий в экспрессии гена *Col1A1* после реабилитационной терапии не обнаружено.

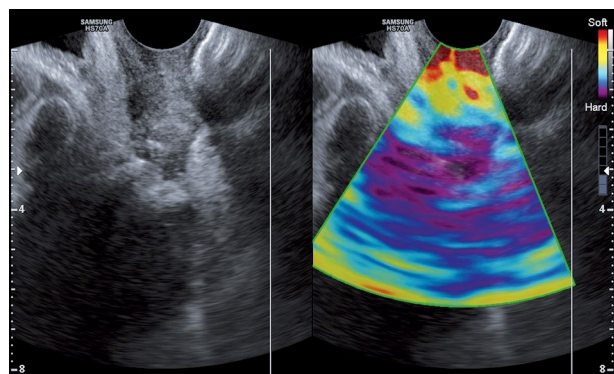
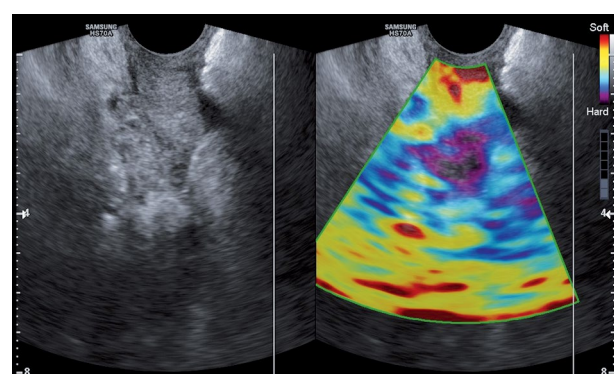
По результатам ультразвукового исследования с эластографией во всех трех группах до операции изображение на эластограмме отображалось преимущественно красным и желто-красным цветом, что свидетельствует о более мягкой структуре ткани (рис. 2). Коэффициент деформации у данных пациенток в среднем имел значение $2,5-3,5 \pm 1,11$ (табл. 2).

Рис. 2. Ультразвуковое исследование с эластографией до операции.

Fig. 2. Preoperative ultrasound with elastography.



При проведении ультразвукового исследования с эластографией после операции и проводимой терапии в 1 и 2-й группах преимущественно отмечалось повышение эластичности тканей влагалища. На эластограмме ткани стенок влагалища картировались зеленым цветом с участками синего (рис. 3). Коэффициент деформации увеличился относительно показателей до операции. Через 3 мес после операции в 3-й группе по-прежнему преобладала средняя и низкая степени эластичности тканей стенок влагалища и более низкие показатели коэффициента деформации относительно 1 и 2-й групп (рис. 4).

Рис. 3. Ультразвуковое исследование с эластографией после операции.**Fig. 3. Postoperative ultrasound with elastography.****Рис. 4. Ультразвуковое исследование с эластографией через 3 мес после операции.****Fig. 4. Ultrasound with elastography 3 months after surgery.**

Обсуждение

В реабилитации после операции основное значение играют такие биологические маркеры, как макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, тромбоциты, цитокины, факторы роста. В результате естественного заживления раны, а также применения энергетических методов воздействия лейкоциты и клетки соединительной ткани выделяют как ММР, так и TIMP. Исследования показали, что уровни интерлейкинов и металлопротеиназ выше нормы и аномально высокое соотношение ММР/TIMP часто присутствуют в незаживающих ранах, поскольку удлинение воспалительной стадии заживления предотвращает переход раны в пролиферативную фазу [27].

ММР-2 и ММР-9 принимают непосредственное участие в деградации Col1A1, находясь под ингибирующим влиянием типоспецифических ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2. Связочный аппарат пациенток с ПГ характеризуется повышенным уровнем металлопротеиназной активности. Мы получили данные, достоверно свидетельствующие о повышении уровня экспрессии металлопротеиназ (ММР-2) под воздействием RF-излучения, а также увеличение экспрессии гена ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1), который оказывает ингибирующее действие на ММР-2, и увеличение экспрессии гена TIMP-2. Можно предположить, что рост металлопротеиназы 2-го типа может быть компенсаторным ответом на рост TIMP-1. В свою очередь сниженная экспрессия TIMP-2 у пациенток после лазерной терапии подтверждает компенсаторное влияние данного биомаркера на ММР-2, что обеспечивает адекватное для заживления раны соотношение металлопротеиназ и их ингибиторов.

Факт изменения соотношения биологических маркеров при воздействии лазерной и радиочастотной энергиями сравним с действием препаратов, содержащих эстроген, на стенки влагалища. Ученые, смоделировавшие механическое повреждение фибробластов на лабораторных мышах выяснили, что лечение эстрогенами способствовало экспрессии коллагена I и III типов, эластина, TIMP-1, TIMP-2 и снижало экспрессию ММР-2 и ММР-9 [28].

Результаты эластографии демонстрируют повышение эластичности тканей стенок влагалища у пациенток, которым проводилась лазерная и радиочастотная терапия в послеоперационном периоде.

Принципиальное отличие лазерной терапии от радиочастотной состоит в методе воздействия на ткани. Длительное тепловое воздействие с более короткими интервалами между процедурами радиочастотной терапии оказывает постепенное накопительное метаболическое воздействие на

ткани стенок влагалища. Короткое аблятивное воздействие лазера приводит к более быстрой регенерации тканей, которая начинается сразу после первой процедуры.

Заключение

Изучение патогенетических механизмов ПГ является важной задачей для усовершенствования терапевтических подходов и снижения риска рецидивирования. Результаты нашего исследования показывают, что ДКРЧ и лазерная терапия влияют на обмен белков межклеточного матрикса в сторону его нормализации. Достоверный рост экспрессии генов TIMP-1 и TIMP-2 в ткани влагалища после RF-воздействия, снижение TIMP-2 после лазерного воздействия демонстрируют компенсаторный эффект биологических маркеров в ответ на энергетическую терапию, а также ремоделирующее действие данных методов. Результаты ультразвуковой эластографии доказывают повышение прочности и степени эластичности тканей стенок влагалища у пациенток, которым в послеоперационном периоде проводили динамическую квадрупольную радиочастотную и лазерную терапию.

Таким образом, учитывая эффективность радиочастотного и лазерного методов терапии в послеоперационном периоде, данные реабилитационные программы можно обоснованно рекомендовать пациенткам, подвергшимся оперативному вмешательству по поводу ПГ.

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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова (протокол №207 от 19.04.2021). 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 (protocol №207 dated 19.04.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Куликовский В.Ф. Тазовый пролапс у женщин: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 [Kulikovskii VF. Tazovyi prolaps u zhenshchin: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian)].
- Гвоздев М.Ю., Тупикина Н.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю. Методические рекомендации №3 «Пролапс тазовых органов в клинической практике врача-уролога». М., 2016 [Gvozdev MYu, Tupikina NV, Kasyan GR, Pushkar' DYu. Metodicheskie rekomendatsii №3 "Prolaps tazovykh organov v klinicheskoi praktike vracha-urologa". Moscow, 2016 (in Russian)].
- Kayembe AT, Muela AM, Baleka AM, et al. Genital prolapse: epidemiology, clinic and therapeutic at Saint Joseph Hospital of Kinshasa. *Pan Afr Med J*. 2020;37:196. DOI:10.11604/pamj.2020.37.196.21818
- Chow D, Rodriguez LV. Epidemiology and prevalence of pelvic organ prolapse. *Curr Opin Urol*. 2013;23(4):293-8.
- Смольнова Т.Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009 [Smol'nova TYu. Kliniko-patogeneticheskie aspekty opushcheniia i vypadeniia vnutrennikh polovykh organov i patologii struktur tazovogo kompleksa u zhenshchin pri displazii soyedinitel'noi tkani. Taktika vedeniia: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2009 (in Russian)].
- Karam JA, Vazquez DV, Lin VK, et al. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. *BJU Int*. 2007;100(2):346-50.
- Jeon MJ, Chung SM, Choi JR, et al. The Relationship Between COL3A1 Exon 31 Polymorphism and Pelvic Organ Prolapse. *J Urol*. 2009;181(3):1213-6.
- Zhao BH, Zhou JH. Decreased expression of elastin, fibulin-5 and lysyl oxidase-like 1 in the uterosacral ligaments of postmenopausal women with pelvic organ prolapse. *J Obstet Gynaec Res*. 2012;38(6):925-31.
- Краснопольская И.В., Попов А.А., Горина Н.В., и др. Экспрессия генов белков метаболизма коллагена в парауретральной соединительной ткани у женщин с недержанием мочи и пролапсом органов малого таза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(6):36-41 [Krasnopol'skaia IV, Popov AA, Gorina NV, et al. Ekspressiia genov belkov metabolizma kollagena v parauretral'noi soyedinitel'noi tkani u zhenshchin s nederzhaniiem mochi i prolapsom organov malogo taza. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2015;15(6):36-41 (in Russian)].
- Игнатьева Н. Коллаген – основной белок соединительной ткани. *Эстетическая медицина*. 2005;4(3):246-56 [Ignat'eva N. Collagen is the main protein of the connective tissue. *Esteticheskai meditsina*. 2005;4(3):246-56 (in Russian)].
- Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017 [Krasnopol'skii VI, Buianova SN, Shchukina NA, Popov AA. Operativnaia ginekologiya. 3-ie izd. Moscow: MEDpress-inform, 2017 (in Russian)].
- Makowsky GS, Ramsby ML. Differential effect of calcium phosphate and calcium pyrophosphate on binding of matrix metalloproteinases to fibrin: comparison to a fibrin-binding protease from inflammatory joint fluids. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):176-87.
- Balducci C, Lilli C, Stabellini G. Human desmoid fibroblasts: matrix metalloproteinases, their inhibitors and modulation by Toremifene. *BioMed Central Cancer*. 2005;5:22.
- Davidson RK, Waters JG, Kevorkian L. Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in synovium and cartilage. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R124.
- Zong W, Meyn LA, Moalli PA. The Amount and activity of active matrix metalloproteinase 13 is suppressed by estradiol and progesterone in human pelvic floor fibroblasts. *Biol Reprod*. 2009;80(2):367-74.
- Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am J Pathol*. 2012;180(1):12-6.
- Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson CJ. Differential Regulation of Matrix Metalloproteinase 2 and Matrix Metalloproteinase 9 by Activated Protein C Relevance to Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):2864-74.
- Connell KA, Guess MK, Chen H, et al. HOXA11 is critical for development and maintenance of uterosacral ligaments and deficient in pelvic prolapse. *J Clin Invest*. 2008;118(3):1050-5. DOI:10.1172/JCI34193
- Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е., Демура Т.А., Донников А.Е. Маркеры ремоделирования соединительной ткани при пролапсе гениталий. *Медицинский вестник Юга России*. 2016;3:91-100 [Khanzadian ML, Radzinskii Vle, Demura TA, Donnikov AE. Markery remodelirovaniia soiedinitel'noi tkani pri prolapse genitalii. *Meditsinskii vestnik Iuga Rossii*. 2016;3:91-100 (in Russian)].
- De Tayrac R, Labaki M, Letouzey V, et al. Indications respectives de différentes techniques de cure de prolapsus genital. Available at: www.cngof.fr. Accessed: 12.07.2022.
- Villet R. Principes du traitement chirurgical des prolapsus génitaux. *E-mém Acad National de Chir*. 2006;5(1):11-3.
- Dal Moro F, Frazza L, Angelini L, Zattoni F. Incidence of de novo stress incontinence after vaginal repair for pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):189-90.
- Fasola E, Bosoni D. Dynamic Quadripolar Radiofrequency: Pilot Study of a New High-Tech Strategy for Prevention and Treatment of Vulvar Atrophy. *Aesthet Surg J*. 2019;39(5):544-52. DOI:10.1093/asj/sjy180
- Vicariotto F, De Seta F, Faoro V, Raichi M. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. *Minerva Ginecol*. 2017;69(4):342-9. DOI:10.23736/S0026-4784.17.04072-2
- Доброхотова Ю.Э., Комагоров В.И., Ильина И.Ю., и др. Оценка эффективности применения динамической квадриполярной радиочастотной терапии с помощью современных методов ультразвукового исследования. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(4):311-6 [Dobrokhotova YuE, Komagorov VI, Il'ina IYu, et al. Efficacy of dynamic quadripolar radiofrequency assessed by advanced ultrasound technologies. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(4):311-6 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-4-311-316
- Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Ильина И.Ю., и др. Возможности квадриполярной радиочастотной терапии как метода реабилитации после операций по поводу пролапса тазовых органов. *Гинекология*. 2021;23(6):529-35 [Dobrokhotova YuE, Grishin II, Il'ina IYu, et al. Possibilities of quadripolar radiofrequency therapy as a method of rehabilitation after surgery for pelvic organ prolapse. *Gynecology*. 2021;23(6):529-35 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.6.201308
- Patel S, Maheshwari A, Chandra A. Biomarkers for wound healing and their evaluation. *J Wound Care*. 2016;25(1):46-55. DOI:10.12968/jowc.2016.25.1.46
- Li L, Hong S, Li Y, et al. Application of estrogen for the treatment of stress urinary incontinence in mice. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(4):1115-25. DOI:10.1007/s00404-022-06435-1

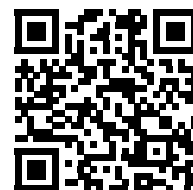
Статья поступила в редакцию /

The article received: 15.12.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* определяет риск развития тяжелого течения преэклампсии

М.Ю. Абрамова[✉], И.В. Пономаренко, В.С. Орлова, И.В. Батлутская, О.А. Ефремова, М.И. Чурносков

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

Аннотация

Обоснование. Преэклампсия (ПЭ) – осложнение гестации, которое влияет не только на показатели материнской и перинатальной смертности, но и на качество жизни женщин, перенесших ПЭ, а также их детей в дальнейшей жизни, что определяет своевременность и актуальность поиска ранних маркеров развития данного осложнения беременности, в том числе и генетических детерминант.

Цель. Оценить ассоциации полиморфизма GWAS-значимых генов-кандидатов артериальной гипертензии с развитием ПЭ тяжелого течения.

Материалы и методы. Всем женщинам, включенным в настоящее исследование (217 женщин с ПЭ тяжелого течения и 498 индивидуумов с физиологически протекающей беременностью), выполнено молекулярно-генетическое исследование пяти GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов артериальной гипертензии (rs1799945 *HFE*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *OBFC1*, rs633185 *ARHGAP42*, rs2681472 *ATP2B1*) и оценено соответствие эмпирического распределения аллельных вариантов и генотипов теоретически ожидаемому в рамках закона Харди–Вайнберга (при $p_{\text{bonf}} \leq 0,01$). Ассоциативный поиск производился с использованием логистического регрессионного анализа, рассчитывались показатели отношения шансов и его 95% доверительный интервал в программе PLINK v. 2.050. Для полиморфизмов, показавших значимые ассоциации с ПЭ тяжелого течения, рассмотрены их регуляторные эффекты при использовании международных проектов по функциональной геномике (GTExportal, HaploReg (v4.1), PolyPhen-2).

Результаты. Генотип GG полиморфного локуса rs1799945 гена *HFE* достоверно ассоциирован с повышением риска развития ПЭ тяжелого течения в рамках рецессивной генетической модели (отношение шансов 2,41; $p_{\text{perm}} = 0,01$). Полиморфизм rs1799945 гена *HFE* локализован в области гистоновых меток H3K4me1 и H3K4me3 в патогенетически значимых для развития ПЭ органах и тканях, расположен в эволюционно консервативном регионе, находится в области гиперчувствительности к ДНКазе-1. Локус rs1799945 гена *HFE* определяет missense-мутацию (аспарагиновая кислота заменяет аминокислоту гистидин в положении 63 в белке Hereditary hemochromatosis protein), для данной missense-мутации определен предикторный потенциал «BENIGN».

Заключение. Полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* ассоциирован с высоким риском развития ПЭ тяжелого течения.

Ключевые слова: преэклампсия, факторы риска, ген, *HFE*, однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Орлова В.С., Батлутская И.В., Ефремова О.А., Чурносков М.И. Полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* определяет риск развития тяжелого течения преэклампсии. Гинекология. 2023;25(2):234–238. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202062

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

The polymorphic locus rs1799945 of the *HFE* gene determines the risk of severe preeclampsia

Maria Yu. Abramova[✉], Irina V. Ponomarenko, Valentina S. Orlova, Irina V. Batlutskaia, Olga A. Efremova, Mikhail I. Churnosov

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

Abstract

Background. Preeclampsia (PE) is a gestation complication that affects not only maternal and perinatal mortality but also the quality of life of women who have undergone PE, as well as their children in later life, which determines the urgency and relevance of the search for early markers of this complication of pregnancy, including genetic determinants.

Aim. To evaluate the associations of GWAS-related hypertension candidate genes with the occurrence of severe PE.

Materials and methods. All patients included in this study (217 females with severe PE and 498 females with physiological pregnancies) underwent a molecular genetic study of five GWAS-significant polymorphic loci of arterial hypertension candidate genes (rs1799945 *HFE*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *OBFC1*, rs633185 *ARHGAP42*, rs2681472 *ATP2B1*) and assessed the compliance of the empirical distribution of allelic variants and genotypes theoretically expected under Hardy–Weinberg law (at $p_{\text{bonf}} \leq 0.01$). The associative search was performed using logistic regression analysis, and the odds ratio and its 95% confidence interval were calculated in PLINK v. 2.050. For polymorphisms that showed significant associations with severe PE, their regulatory effects were considered when using international projects on functional genomics (GTExportal, HaploReg (v4.1), PolyPhen-2).

Results. The GG genotype of the rs1799945 polymorphic locus of the *HFE* gene is significantly associated with an increased risk of severe PE within the recessive genetic model (odds ratio 2.41; $p_{\text{perm}} = 0.01$). The polymorphism of rs1799945 of the *HFE* gene is localized in the histone markers H3K4me1 and H3K4me3 in pathogenetically significant organs and tissues for the development of PE, located in an evolutionarily conserved region located in the area of hypersensitivity to DNase-1. The rs1799945 locus of the *HFE* gene determines the missense mutation (aspartic acid replaces the amino acid histidine at position 63 in the Hereditary hemochromatosis protein) with the “BENIGN” predictor potential.

Conclusion. The rs1799945 polymorphic locus of the *HFE* gene is associated with a high risk of severe PE.

Keywords: preeclampsia, risk factors, gene, *HFE*, single nucleotide polymorphism

For citation: Abramova MYu, Ponomarenko IV, Orlova VS, Batlutskaia IV, Efremova OA, Churnosov MI. The polymorphic locus rs1799945 of the *HFE* gene determines the risk of severe preeclampsia. Gynecology. 2023;25(2):234–238. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202062

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Абрамова Мария Юрьевна – аспирант каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ.
E-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-1406-2515

[✉]Maria Yu. Abramova – Graduate Student, Belgorod State National Research University. E-mail: abramova_myu@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-1406-2515

Введение

Преэклампсия (ПЭ) считается одним из наиболее опасных осложнений беременности, клиническими проявлениями которого являются артериальная гипертензия (АГ), протеинурия, дисфункция различных органов и систем, впервые возникающие после 20-й недели гестации [1]. ПЭ осложняет течение беременности в 2–8% всех случаев, оказывая значительное влияние на структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Так, в странах с неблагоприятным социально-экономическим развитием материнская смертность в результате развития гипертензивных расстройств беременности достигает 26%, а риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в отдаленном будущем у женщин с ПЭ в 2–5 раз выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Примерно 1/3 женщин с ПЭ требуется досрочное родоразрешение вне зависимости от гестационного возраста плода, что непосредственно сопряжено с недоношенностью. Установлено, что у детей, рожденных от женщин, беременность которых осложнена ПЭ, отмечается высокий риск развития в отдаленном будущем респираторных нарушений, патологий нервной системы и почек, сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности. Перинатальная смертность при беременности, осложненной ПЭ, составляет 5,2 на 1 тыс. случаев, тогда как при физиологическом течении беременности – 3,6 на 1 тыс. случаев, а при ранней манифестации ПЭ (до 34-й недели гестации) риск мертворождения повышается в 7 раз [2–4].

В настоящее время принято считать, что раннее формирование ПЭ сопряжено с нарушением плацентации в первые месяцы гестации, а материнские факторы лежат в основе позднего развития ПЭ (после 34-й недели). Однако, несмотря на широкое изучение данного осложнения беременности многими научными коллективами и наличием множества выдвинутых теорий, этиология и патогенез ПЭ так и остаются полностью не изученными [5]. Результаты большинства научных исследований определяют ПЭ как многофакторное заболевание, в развитии которого вклад генетических детерминант составляет более 55% [6, 7]. На данный момент определено более 100 однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP) различных групп генов-кандидатов, ассоциированных с ПЭ [8, 9]. Однако следует отметить, что полученные результаты зачастую противоречивы и не подтверждаются при проведении репликативных исследований на выборках, включающих представителей других популяций и рас, что диктует необходимость дальнейшего изучения роли генетических факторов в формировании ПЭ [10].

Цель исследования – оценить ассоциации полиморфизма GWAS-значимых генов-кандидатов АГ с развитием ПЭ тяжелого течения.

Материалы и методы

В выборки для данной работы вошли 217 женщин с ПЭ тяжелого течения и 498 индивидуумов с физиологически протекающей гестацией. Все женщины находились под наблюдением врачей – акушеров-гинекологов Перинатального центра ОГБУЗ «Белгородская клиническая больница Святителя Иоасафа» и дали добровольное согласие на участие в настоящем исследовании. В изучаемые выборки включались женщины русского этноса, которые родились и проживали на территории Центрального Черноземья России и не имели между собой родственных связей. Верификация диагноза ПЭ осуществлялась на основании наличия АГ (диастолическое артериальное давление – ДАД ≥ 90 мм рт. ст. и/или систолическое артериальное давление – САД ≥ 140 мм рт. ст.) и протеинурии ($\geq 0,3$ г/сут). Оценка степени тяжести ПЭ проводилась согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.). Диагноз ПЭ тяжелого течения устанавливался при регистрации тяжелой АГ (ДАД – более 110 мм рт. ст. и/или САД – более 160 мм рт. ст.) и суточной протеинурии более 5 г/л в сочетании с одним или более параметрами, свидетельствующими о сопутствующем развитии полиорганной недостаточности [11]. Клиническое, клинико-анамнестическое и клинико-лабораторное обследование беременных проведено на сроке родоразрешения, под контролем этического комитета медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ.

Всем женщинам с ПЭ и лицам контрольной группы проведено молекулярно-генетическое исследование пяти полиморфных локусов генов-кандидатов, которые показали значимую ассоциативную связь с развитием АГ согласно материалам каталога полногеномных исследований (GWAS): rs1799945 *HFE*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *OBFC1*, rs633185 *ARHGAP42*, rs2681472 *ATP2B1*. Выбор данных полиморфных маркеров (и последующее их включение в исследование) обусловлен наличием статистически значимых ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) ассоциаций с развитием АГ по данным двух и более GWAS-исследований, а также существенным регуляторным потенциалом согласно материалам онлайн-ресурса HaploReg (v.4.1) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) и базы данных GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>). Проведен анализ эмпирического распределения аллелей и генотипов на его соответствие теоретически ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга (за статистически значимые принимались отклонения, соответствующие $p_{\text{bonf}} \leq 0,01$) в изучаемых выборках. Выявление ассоциаций исследуемых полиморфных маркеров с формированием ПЭ тяжелого течения производилось с использованием логистического регрессионного анализа, в рамках которого тестировалось четыре

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

Орлова Валентина Семеновна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: orlova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-2364-1375

Батлукская Ирина Витальевна – д-р биол. наук, доц., зав. каф. биотехнологии и микробиологии Института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: bat@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-0068-6586

Ефремова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: efremova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-4967-2556

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

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

Valentina S. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: orlova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-2364-1375

Irina V. Batlutskaia – D. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: bat@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-0068-6586

Olga A. Efremova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: efremova@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-4967-2556

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

генетические модели: аллельная, доминантная, рецессивная и аддитивная, с введением поправок на ковариаты (возраст, наследственная отягощенность по ПЭ, индекс массы тела до беременности). При проведении генетического анализа осуществлялась коррекция на множественные сравнения с применением адаптивного пермутационного теста (pperm), статистически значимым считался уровень $p_{perm} < 0,05$. Характер ассоциативных связей изучаемых полиморфных вариантов с формированием ПЭ тяжелого течения оценивался согласно показателям отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала – ДИ для ОШ. Указанные статистические вычисления производились в программе PLINK v. 2.050 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink>).

Для полиморфных маркеров, которые показали значимые ассоциации с развитием ПЭ тяжелого течения, рассмотрена их связь с уровнем транскрипционной активности (eQTL) и альтернативного сплайсинга (sQTL) генов с использованием онлайн ресурса GTExportal. С помощью онлайн программы HaploReg (v4.1) изучены их эпигенетические эффекты, оценка предиктивного класса несинонимичных замен (missense-мутаций) проведена с использованием базы данных PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>).

Результаты

Анализ соответствия эмпирического распределения генотипов теоретически ожидаемому согласно закономерности Харди–Вайнберга (вводилась поправка Бонферрони на количество анализируемых локусов $p_{bonf} \leq 0,01; 0,05/5$) показал соответствие по всем рассмотренным полиморфным локусам генов-кандидатов АГ (rs1799945 *HFE*, rs805303 *BAG6*, rs4387287 *OBFC1*, rs633185 *ARHGAP42*, rs2681472 *ATP2B1*).

Выявлена ассоциативная связь полиморфного маркера rs1799945 гена *HFE* с развитием ПЭ тяжелого течения. Установлено, что генотип GG rs1799945 гена *HFE* достоверно ассоциирован с повышением риска развития ПЭ тяжелого течения согласно рецессивной генетической модели (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,06–5,45; $p=0,03$; $p_{perm}=0,01$); табл. 1.

Полиморфный вариант rs1799945 гена *HFE* показал статистически значимые ассоциации ($p \leq 5 \times 10^{-8}$) с различными параметрами артериального давления (АД) и АГ по данным восьми GWAS-исследований (на момент обращения к GWAS-каталогу – май 2022 г.). Установлено, что аллель G исследуемого полиморфного варианта является «рисковым» и ассоциирован с повышением уровня АД (САД, ДАД, среднее АД), в то время как аллель С имеет проективное значение в отношении развития АГ и связан с более низкими цифровыми значениями параметров АД, что полностью согласуется с полученными нами данными о «рисковой» роли генотипа GG полиморфизма rs1799945 гена *HFE* для развития ПЭ тяжелого течения.

Согласно материалам онлайн-ресурса HaploReg (v4.1) установлено, что полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* локализован в области гистоновых меток, маркирующих энхансеры (модификация H3K4me1) и промоторы (модификация H3K4me3) в патогенетически значимых для развития ПЭ органах и тканях: трофобласте, амнионе, плаценте, головном мозге взрослого человека, культуре мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (Epigenome ID: E025) и гемопоэтических стволовых клетках (Epigenome ID: E036) взрослого организма и др. Также rs1799945 гена *HFE* расположен в функционально активном регионе генома, который считается эволюционно консервативным и является областью гиперчувствительности к DNКазе-1. Согласно базам данных HaploReg (v4.1) и PolyPhen-2 выявлено, что полиморфизм rs1799945 гена *HFE* относится к missense-мутациям и

обуславливает замену аминокислоты гистидина на аспарагиновую кислоту в положении 63 (His63Asp) в полипептиде HFE (Hereditary hemochromatosis protein). Предикторный потенциал данной missense-мутации определен как «BENIGN» (чувствительность – 0,92, специфичность – 0,86, score – 0,142). По данным онлайн-ресурса GTExportal, полиморфный локус rs1799945 ассоциирован со снижением экспрессии генов *BTN2A3P*, *HFE*, *GUSBP2*, *RP11-457M11.5* и *TRIM38* в подкожной жировой клетчатке, надпочечниках, тканях щитовидной железы взрослого человека и повышением экспрессии генов *HIST1H3E*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, и *U91328.19* в подкожной жировой клетчатке, надпочечниках, различных отделах головного мозга, матке взрослого человека и др.

Ген *HFE* расположен на коротком плече 6 хромосомы в положении 6p21.3. и детерминирует синтез одноименного гликопротеина HFE (homeostatic iron regulator), который сходен по структуре с белками главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I) [12]. Ген *HFE* является одним из ключевых регуляторов метаболизма железа – контролирует захват связанного с трансферрином железа из плазмы и экспрессию железорегулирующего гормона гепсидина, а также определяет развитие гемохроматоза. Мутация H63D (rs1799945) данного гена обуславливает легкое течение гемохроматоза без выраженных клинических проявлений, сопровождающееся лишь увеличением концентрации сывороточного железа [13, 14]. В свою очередь ионы железа (Fe^{2+} и Fe^{3+}) и металлосодержащие ферменты потенцируют образование активных форм кислорода с последующей избыточной активацией процессов перекисного окисления липидов, что играет существенную роль в повреждении ДНК и РНК, эндотелиальной дисфункции, апоптозе и др. [15, 16]. Также установлено, что низкое внутриклеточное содержание железа в макрофагах ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, а более высокий уровень способствует развитию провоспалительного ответа, что в совокупности с интенсификацией перекисного окисления липопротеинов способствует эндотелиальной дисфункции и индуцирует развитие атеросклероза [17]. Перегрузка железом связана с метаболическими нарушениями (сопряжено с развитием инсулинорезистентности и повышенного содержания атерогенных форм липопротеинов) [18]. В работе X. Wang и соавт. представлены данные об ассоциации повышенного содержания сывороточного железа (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,02–1,12; $p < 0,01$) и трансферрина (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,08–1,32; $p < 0,01$), вызванные мутациями гена *HFE* (rs1800562 и rs1799945), с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа, который является одним из факторов риска развития ПЭ [17]. Таким образом, молекулярные механизмы, регулируемые геном *HFE*, в той или иной степени вовлечены в звенья патогенеза как на начальном этапе нарушения плацентации, так и на стадии формирования «материнского синдрома» при ПЭ.

Заключение

В ходе настоящего исследования установлена связь полиморфного маркера rs1799945 гена *HFE* с развитием ПЭ тяжелого течения. Генотип GG полиморфизма rs1799945 гена *HFE* достоверно ассоциирован с повышенным риском развития ПЭ тяжелого течения в рамках рецессивной генетической модели (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,06–5,45; $p=0,03$; $p_{perm}=0,01$). Полиморфный локус rs1799945 гена *HFE* оказывает существенные функциональные эффекты в организме человека: расположен в эволюционно консервативном регионе, находится в области гиперчувствительности к DNКазе-1, локализован в области гистоновых маркирующих энхансеры (H3K4me1) и промоторы (H3K4me3) в патогенетически значимых для раз-

Таблица 1. Характеристика ассоциативных связей GWAS-значимых полиморфных локусов генов-кандидатов АГ с формированием ПЭ тяжелого течения**Table 1. Relationships of GWAS-significant polymorphic loci of arterial hypertension candidate genes with severe preeclampsia**

Локусы (ген)	Аллели, генотипы	ПЭ тяжелого течения (n=217), % (абс.)	Контрольная группа (n=498), % (абс.)	ОШ (95% ДИ)	P
rs1799945 (<i>HFE</i>)	G	18,31 (78)	19,86 (197)	0,90 (0,66–1,22)	0,54
	C	81,69 (348)	80,14 (795)	1,10 (0,81–1,49)	
	GG	6,07 (13)	2,42 (12)	2,60 (1,09–6,22)	0,02
	GC	25,23 (54)	34,88 (173)	0,63 (0,43–0,91)	0,01
	CC	68,69 (147)	62,70 (311)	1,30 (0,91–1,86)	0,14
	Ho/He (<i>p_{HWE}</i>)	0,25/0,30 0,04	0,35/0,32 0,03		
	Минорный аллель G (аллельная модель)			0,90 (0,68–1,21)	0,48
	GG vs GC vs CC (аддитивная модель)			0,90 (0,67–1,21)	0,49
	GG + GC vs CC (доминантная модель)			0,75 (0,53–1,06)	0,11
	GG vs GC + CC (рецессивная модель)			2,41 (1,06–5,45)	0,03
rs805303 (<i>BAG6</i>)	A	33,95 (146)	39,62 (393)	0,78 (0,61–1,00)	0,05
	G	66,05 (284)	60,38 (599)	1,27 (1,00–1,62)	
	AA	10,70 (23)	15,93 (79)	0,63 (0,37–1,06)	0,08
	AG	46,51 (100)	47,38 (235)	0,96 (0,69–1,34)	0,89
	GG	42,79 (92)	36,69 (182)	1,29 (0,91–1,81)	0,14
	Ho/He (<i>p_{HWE}</i>)	0,46/0,45 0,65	0,47/0,48 0,85		
	Минорный аллель A (аллельная модель)			0,78 (0,61–1,04)	0,06
	AA vs AG vs GG (аддитивная модель)			0,78 (0,62–1,04)	0,06
	AA + AG vs GG (доминантная модель)			0,77 (0,56–1,07)	0,13
	AA vs AG + GG (рецессивная модель)			0,63 (0,39–1,03)	0,07
rs4387287 (<i>OBFC1</i>)	A	15,15 (60)	19,30 (181)	0,74 (0,53–1,03)	0,08
	C	84,85 (336)	80,70 (757)	1,33 (0,96–1,86)	
	AA	1,52 (3)	2,99 (14)	0,50 (0,11–1,88)	0,40
	AC	27,27 (54)	32,62 (153)	0,77 (0,52–1,13)	0,20
	CC	71,21 (141)	64,39 (302)	1,36 (0,93–1,99)	0,10
	Ho/He (<i>p_{HWE}</i>)	0,27/0,26 0,58	0,33/0,31 0,37		
	Минорный аллель A (аллельная модель)			0,74 (0,54–1,03)	0,07
	AA vs AC vs CC (аддитивная модель)			0,74 (0,53–1,02)	0,06
	AA + AC vs CC (доминантная модель)			0,73 (0,51–1,05)	0,09
	AA vs AC + CC (рецессивная модель)			0,50 (0,14–1,76)	0,28
rs633185 (<i>ARHGAP42</i>)	G	27,86 (117)	28,59 (283)	0,96 (0,74–1,25)	0,83
	C	72,14 (303)	71,41 (707)	1,03 (0,79–1,34)	
	GG	6,19 (13)	7,07 (35)	0,86 (0,42–1,74)	0,79
	GC	43,33 (91)	43,03 (213)	1,01 (0,72–1,42)	1,00
	CC	50,48 (106)	49,90 (247)	1,02 (0,73–1,43)	0,95
	Ho/He (<i>p_{HWE}</i>)	0,43/0,40 0,31	0,43/0,41 0,27		
	Минорный аллель G (аллельная модель)			0,96 (0,75–1,24)	0,78
	GG vs GC vs CC (аддитивная модель)			0,96 (0,74–1,25)	0,77
	GG + GC vs CC (доминантная модель)			0,97 (0,71–1,35)	0,89
	GG vs GC + CC (рецессивная модель)			0,87 (0,45–1,68)	0,67
rs2681472 (<i>ATP2B1</i>)	G	15,51 (67)	13,92 (137)	1,13 (0,81–1,57)	0,48
	A	84,91 (365)	86,08 (847)	0,88 (0,63–1,22)	0,48
	GG	2,78 (6)	1,83 (9)	1,53 (0,47–4,77)	0,60
	GA	25,46 (55)	24,19 (119)	1,07 (0,72–1,57)	0,78
	AA	71,76 (155)	73,98 (364)	0,89 (0,61–1,29)	0,60
	Ho/He (<i>p_{HWE}</i>)	0,25/0,26 0,61	0,24/0,24 1,00		
	Минорный аллель G (аллельная модель)			1,14 (0,83–1,56)	0,43
	GG vs GA vs AA (аддитивная модель)			1,13 (0,83–1,56)	0,43
	GG + GA vs AA (доминантная модель)			1,12 (0,78–1,60)	0,54
	GG vs GA + AA (рецессивная модель)			1,53 (0,54–4,36)	0,42

Примечание. Ho – гетерозиготность наблюдаемая, He – гетерозиготность ожидаемая, *p_{HWE}* – уровень значимости отклонения от закономерности Харди–Вайнберга, полужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

вития ПЭ органах и тканях (трофобласте, амнионе, плаценте, головном мозге взрослого человека и др.), ассоциирован с экспрессионной активностью генов *BTN2A3P*, *HFE*, *GUSBP2*, *RP11-457M11.5*, *TRIM38*, *HIST1H3E*, *SLC17A1*, *SLC17A3*, *U91328.19* в различных органах и тканях. Локус rs1799945

гена *HFE* определяет missense-мутацию (аспарагиновая кислота заменяет аминокислоту гистидин в положении 63 в белке HFE), для данной missense-мутации определен предикторный потенциал «BENIGN» (чувствительность – 0,92; специфичность – 0,86, score – 0,142).

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 ФГАОУ ВО НИУ БелГУ (протокол №4 от 10.04.2015). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Belgorod State University (protocol №4 dated 10.04.2015). 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 РФ «Изучение генетических факторов репродуктивного здоровья женщин» (МД-3284.2022.1.4).

Funding source. The study was supported by a grant from the President of the Russian Federation, "Study of genetic factors of reproductive health of women" (МД-3284.2022.1.4).

Литература/References

1. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, et al. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(12):1186-91. DOI:10.1001/jama.2021.14781
2. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev*. 2016;102:47-50. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007
3. ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1492-5. DOI:10.1097/AOG.0000000000003892
4. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1108-19. DOI:10.1016/j.ajog.2020.08.045
5. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*. 2019;134:5:1-10. DOI:10.1016/j.jri.2019.07.004
6. Gray KJ, Kovacheva VP, Mirzakhani H, et al. Risk of pre-eclampsia in patients with a maternal genetic predisposition to common medical conditions: a case-control study. *BJOG*. 2021;128(1):55-65. DOI:10.1111/1471-0528.16441
7. Решетников Е.А. Полиморфизм rs34845949 гена SASH1 ассоциирован с риском развития преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):44-55 [Reshetnikov EA. rs34845949 polymorphism of the SASH1 gene is associated with the risk of preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):44-55 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-4
8. Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., и др. Генетические предикторы преэклампсии (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):110-4 [Tsakhilova SG, Akulenko LV, Kuznecov VM, et al. Genetic predictors of preeclampsia (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(1):110-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro2017231110-114
9. Reshetnikov E, Ponomarenko I, Golovchenko O. et al. The VNTR polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and blood pressure in women at the end of pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(3):390-5. DOI:10.1016/j.tjog.2018.11.035
10. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Эволюционно-генетический анализ роли регуляторных участков гена CORO2A в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии у русских и якутов. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):38-48 [Serebrova VN, Trifonova EA, Stepanov VA. Evolutionary-genetic analysis of the role of regulatory regions in CORO2A gene in the development of hereditary predisposition to preeclampsia in Russian and Yakut ethnic groups. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(3):38-48 (in Russian)]. DOI:10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-4
11. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 7 июня 2016 №15-4/10/2-3484. М., 2016. Режим доступа: https://rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya._eklampsiya.pdf. Ссылка активна на 20.07.2022 [Adamyan LV, Artyumuk NV, Belokrinitskaya TE, et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical guidelines (protocol) approved. Ministry of Health of the Russian Federation June 7, 2016 No. 15-4/10/2-3484. Moscow, 2016. Available at: https://rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya._eklampsiya.pdf. Accessed: 20.07.2022 (in Russian)].
12. Пальцев И.В., Калинин А.Л. Мутации гена HFE как фактор риска развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010;4(26):53-7 [Paltsev IV, Kalinin AL. Mutations of gene hfe as a risk factor of hemochromatosis development at patient with chronic diffuse liver diseases. *Health and Ecology Issues*. 2010;4(26):53-7 (in Russian)].
13. Sokolova EA, Shadrina AS, Sevost'ianova KS, et al. HFE p.C282Y gene variant is associated with varicose veins in Russian population. *Clin Exp Med*. 2016;16(3):463-70. DOI:10.1007/s10238-015-0377-y
14. Hollerer I, Bachmann A, Muckenthaler MU. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica*. 2017;102(5):809-17. DOI:10.3324/haematol.2016.160432
15. Циммерман Я.С. Первичный (наследственный) гемохроматоз. *Клиническая медицина*. 2017;95(6):513-8 [Cimmerman YaS. Primary (hereditary) hemochromatosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2017;95(6):513-8 (in Russian)]. DOI:10.18821/0023-2149-2017-95-6-513-518
16. Орлов Ю.П. Роль ионизированного железа в генерации активных форм O₂ в процессе перекисного окисления липидов и перспективы использования дефероксамина как ингибитора свободнорадикального окисления. *Омский научный вестник*. 2005;2(31):211-5 [Orlov YuP. Rol' ionizirovannogo zheleza v generacii aktivny' x form O₂ v processe perekisnogo okisleniia lipidov i perspektivy' ispol' zovaniia deferoksamina kak ingibitora svobodnoradikal' nogo okisleniia. *Omskii nauchny' i vestnik*. 2005;2(31):211-5 (in Russian)].
17. Wang X, Fang X, Zheng W, et al. Genetic Support of A Causal Relationship Between Iron Status and Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):e4641-51. DOI:10.1210/clinem/dgab454
18. Cornelissen A, Guo L, Sakamoto A, Virmani R, Finn AV. New insights into the role of iron in inflammation and atherosclerosis. *EBioMedicine*. 2019;47:598-606. DOI:10.1016/j.ebiom.2019.08.014

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023

Ацетилсалициловая кислота как единственный медикаментозный метод профилактики преэклампсии

О.М. Кравцова^{✉1,2}, П.А. Кузнецов¹, Л.С. Джохадзе^{1,3}, Ю.Э. Доброхотова¹, А.М. Затевалов⁴

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

²ГБУЗ «Государственная клиническая больница №67 им. Л.А. Ворохобова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Преэклампсия (ПЭ) осложняет 2–8% беременностей по всему миру, оказывая негативное влияние на беременную и плод, в связи с чем вопрос ее профилактики остается актуальным. Считается, что причиной ПЭ, особенно ранней, является нарушение плацентации. Именно поэтому изучаются лекарственные препараты, способные улучшить формирование плаценты. Лидерство в этом вопросе сохраняется за ацетилсалициловой кислотой (АСК), которая согласно исследованию ASPRE снижала частоту возникновения ПЭ на сроке до 34 нед беременности на 82%. Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), дипиридамола, антиоксидантов в качестве профилактики ПЭ остается дискуссионным и продолжает изучаться как иностранными, так и российскими учеными. **Цель.** Оценить эффективность АСК и таких лекарственных препаратов, как НМГ, дипиридамола и препаратов крови крупного рогатого скота (Актовегин), у российской популяции беременных в группе высокого риска в качестве профилактики ПЭ.

Материалы и методы. В исследование включены 244 пациентки. Работа проводилась с архивными историями родов 103 пациенток с диагнозом «тяжелая ПЭ», родоразрешенных в 2019 г. в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ №24», и также рассмотрена 141 беременная из Женской консультации №3 при ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева», где по результатам расширенного комбинированного скрининга I триместра беременности риск ПЭ оценен как высокий. При этом 89 беременным АСК назначена в дозе 75 мг, 54 – в дозе 150 мг. Кроме того, 22 пациентки получали НМГ, 6 – дипиридамола, 3 – Актовегин. Для оценки эффективности приема АСК и других препаратов в качестве профилактики ПЭ в указанных выше группах риска подсчитаны абсолютные риски, отношение рисков и их статистическая значимость при приеме лекарственных средств в каждой из групп риска.

Результаты. Полученная обратная корреляция слабой силы ($r = -0,31$) между степенью тяжести ПЭ при родоразрешении и дозой АСК указывает на то, что увеличение дозы АСК сопровождается снижением степени тяжести ПЭ. Эффективность сочетаний различных препаратов для профилактики ПЭ исследовали с помощью анализа факторных соответствий. Двумерное шкалирование наиболее вероятных сочетаний показало, что в группе высокого риска, где в итоге ПЭ не развилась, большинство пациенток получали АСК. Дополнительное применение НМГ, дипиридамола и Актовегина не снижает риск развития ПЭ.

Заключение. АСК является единственным медикаментозным методом профилактики ПЭ в группах высокого риска. При этом с увеличением дозы АСК снижается степень тяжести ПЭ.

Ключевые слова: беременность, ацетилсалициловая кислота, преэклампсия

Для цитирования: Кравцова О.М., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Доброхотова Ю.Э., Затевалов А.М. Ацетилсалициловая кислота как единственный медикаментозный метод профилактики преэклампсии. Гинекология. 2023;25(2):239–244. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202231

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) осложняет 2–8% беременностей по всему миру [1]. Около 76 тыс. женщин и 500 тыс. новорожденных ежегодно умирают от этого заболевания. Частота встречаемости зависит не только от демографических характеристик исследуемой популяции, но и от уровня жизни. Так, у женщин негроидной расы частота ПЭ в 2–3 раза выше, чем у европеоидной, а при более низком уровне жизни встре-

чаемость ПЭ выше [2]. Чтобы предположить возможное действие препаратов в качестве профилактики ПЭ, следует рассмотреть в отдельности как патогенез данного осложнения беременности, так и механизмы действия лекарственных средств. В нашем исследовании мы изучали применение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозировках 75 и 150 мг, низкомолекулярных гепаринов (НМГ), дипиридамола, антиоксидантов в группах высокого риска по развитию ПЭ.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кравцова Ольга Михайловна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач – акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова».

E-mail: seliverstova.o.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8597-8507

Кузнецов Павел Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

E-mail: poohsmith@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2492-3910

Джохадзе Лела Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач акушер-гинеколог ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка». E-mail: anton-b1@mail.ru

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.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Затевалов Александр Михайлович – канд. хим. наук, вед. науч. сотр. диагностики и профилактики инфекционных заболеваний ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского». E-mail: zatevalov@mail.ru

[✉]Olga M. Kravtsova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Vorokhobov City Clinical Hospital №67. E-mail: seliverstova.o.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8597-8507

Pavel A. Kuznetsov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: poohsmith@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2492-3910

Lela S. Dzhokhadze – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”. E-mail: anton-b1@mail.ru

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7830-2290

Aleksandr M. Zatevalov – Cand. Sci. (Chem.), Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology. E-mail: zatevalov@mail.ru

Acetylsalicylic acid as the only pharmacological method for the prevention of preeclampsia: A retrospective study

Olga M. Kravtsova^{✉1,2}, Pavel A. Kuznetsov¹, Lela S. Dzhokhadze^{1,3}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Aleksandr M. Zatevalov⁴

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

²Vorokhobov City Clinical Hospital №67, Moscow, Russia;

³Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia;

⁴Gabrichovsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Preeclampsia (PE) complicates 2–8% of pregnancies worldwide, negatively impacting the pregnant woman and the fetus. Therefore, its prevention remains relevant. It is believed that the cause of PE, especially early PE, is a placental disorder. It warrants studying drugs that can improve placenta development. The leadership in this matter is maintained by acetylsalicylic acid, which, according to the ASPRE study, reduced the incidence of PE at 34 weeks of pregnancy by 82%. The use of low molecular weight heparins (LMWH), dipyridamole, and antioxidants for PE prevention remains controversial and continues to be studied by foreign and Russian scientists.

Aim. To assess the efficacy of acetylsalicylic acid, LMWH, dipyridamole (Curantyl), and bovine blood derivatives (Actovegin) in the Russian population of pregnant women at high risk for PE prevention.

Materials and methods. The study included 244 patients. We reviewed the archived case records of 103 patients diagnosed with severe PE, who delivered in 2019 at the State Clinical Hospital №24, and 141 pregnant women from the Maternity clinic №3 at the Veresaev Moscow State Clinical Hospital, where the risk of PE was assessed as high, according to the results of extended combined screening of the first trimester of pregnancy. Eighty-nine pregnant women received acetylsalicylic acid at a dose of 75 mg and 54 at a dose of 150 mg. In addition, 22 patients received LMWH, 6 – dipyridamole, and 3 – Actovegin. The absolute risks, the risk ratio, and statistical significance when taking drugs in each risk group were calculated to assess the efficacy of acetylsalicylic acid and other drugs for PE prevention in the above risk groups.

Results. The resulting weak inverse correlation ($r = -0.31$) between the PE severity at delivery and the dose of acetylsalicylic acid indicates that an increase in the acetylsalicylic acid dose was associated with a decrease in the PE severity. The effectiveness of combinations of various drugs for PE prevention was assessed by analyzing factor correspondences. Two-dimensional scaling of the most likely combinations showed that most patients received acetylsalicylic acid in the high-risk group with no PE. Additional use of LMWH, Curantyl, and Actovegin did not reduce the risk of PE.

Conclusion. Acetylsalicylic acid is the only pharmaceutical method for preventing PE in high-risk groups. Higher doses of acetylsalicylic acid are associated with lower PE severity.

Keywords: pregnancy, acetylsalicylic acid, preeclampsia

For citation: Kravtsova OM, Kuznetsov PA, Dzhokhadze LS, Dobrokhotova YuE, Zatevalov AM. Acetylsalicylic acid as the only pharmacological method for the prevention of preeclampsia: A retrospective study. *Gynecology*. 2023;25(2):239–244. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202231

Ключевым является физиологический процесс формирования плаценты, состоящий из двух последовательных стадий: первой волны – внедрения спиральных артерий в децидуальную оболочку на 8-й неделе беременности и второй волны – инвазии спиральных артерий во внутреннюю треть миометрия на 14–18-й неделе [3]. При ПЭ, особенно ранней (до 34 нед гестации), процесс плацентации нарушается. Причина, по которой это происходит, до сих пор изучается [4]. Некоторые источники уделяют внимание изменению в трансформации спиральных артерий матки во время беременности: сохранение их малого диаметра и мышечного слоя в сосудистой стенке. Вероятно, что именно данный слой повышает восприимчивость артерий к ангиотензивным факторам. Кроме того, недостаточная трансформация может привести к развитию атероза сосудов [5]. Сниженная перфузия плаценты вызывает оксидативный стресс, который в свою очередь высвобождает в материнский кровоток трофобластические факторы, повреждающие эндотелий сосудов почек, печени, головного мозга и плаценты, что усиливает воспалительный ответ, лежащий в основе многих изменений, наблюдаемых при ПЭ. Этот ангиогенный дисбаланс приводит к усилению васкулярной воспалительной реакции в материнском кровотоке и генерализованной эндотелиальной дисфункции [6]. В случае поздней ПЭ (после 34 нед гестации), считается, что процесс формирования плаценты нормальный или нарушен незначительно, но при этом исходно у матери имеются сопутствующие соматические заболевания. Например, такие как хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), и эндотелиальная дисфункция в данном случае существует еще до наступления беременности [7, 8].

Какие же методы профилактики развития ПЭ существуют в настоящее время?

Особняком стоят немедикаментозные методы, эффективность которых обсуждается в ряде исследований. Так, пагубное влияние курения (активного или пассивного) на формирование плаценты начинается на прегравидарном этапе и продолжается на протяжении всей беременности, по этой причине от данной вредной привычки стоит отказаться еще на этапе планирования беременности [9]. Согласно отчету The Physical Activity Guidelines Advisory Committee за 2018 г. у женщин с регулярной физической активностью, возможно, снижается риск гестационного сахарного диабета и ПЭ. Кроме того, в настоящее время имеются убедительные доказательства того, что умеренная физическая активность (150–300 мин в неделю) снижает риск чрезмерной прибавки массы тела во время беременности и связанных с этим осложнений [10]. Стоит также отметить, что такие состояния во время беременности, как гестационный сахарный диабет, ПЭ и гестационная артериальная гипертензия чаще встречаются у женщин с ожирением, в связи с чем вопросы модификации образа жизни не теряют своей актуальности [11].

Мультицентровое плацебо-контролируемое исследование ASPRE изучало эффективность применения АСК. Отобраны 1776 беременных с одноплодной беременностью и высоким риском развития ПЭ. Исследуемые получали АСК в дозировке 150 мг или плацебо в сроке с 11–14 до 36-й недели беременности. В результате ПЭ развилась у 13 (1,6%) пациенток из группы, принимавшей АСК, в сравнении с 35 (4,3%) беременными группы плацебо. Применение АСК ассоциировалось со снижением частоты возникновения

ПЭ на сроке <34 нед на 82% [12]. АСК в дозировке менее 300 мг избирательно и необратимо инактивирует фермент циклооксигеназу-1, подавляя выработку простагландинов и тромбоксана, и ингибирует агрегацию тромбоцитов [8]. Точный же механизм действия АСК во время беременности остается неизвестным. Однако предложены следующие возможные варианты действия препарата: улучшение процесса плацентации; ингибирование агрегации тромбоцитов и его антитромботический эффект, что снижает вероятность развития инфаркта плаценты; противовоспалительные эффекты и стабилизация эндотелия. Схожие эффекты АСК ожидаются и в профилактике инфаркта миокарда. Возможно, именно по этой причине эффективность АСК в профилактике поздней ПЭ недостаточна [13, 14].

Кальций также используется для профилактики ПЭ, поскольку существуют эпидемиологические, клинические и лабораторные данные, указывающие на связь дефицита кальция в рационе с гипертензивными расстройствами во время беременности [15]. Как и АСК, кальций рекомендуется международными сообществами в дозах, варьирующихся от 1,5 до 2,0 г/сут, беременным, проживающим в регионах с низким потреблением кальция с пищей [16]. Российские клинические рекомендации по ПЭ от 2021 г. рекомендуют беременным пациенткам из группы высокого риска с низким потреблением кальция (менее 600 мг/сут) принимать кальций в дозе 1 г/сут на протяжении всей беременности [17].

Применение НМГ, дипиридамола и других лекарственных препаратов остается дискуссионным по настоящее время. Неудивительно, что частое обнаружение тромбозов в маточно-плацентарном кровотоке при тяжелых и ранних плацентарных нарушениях заставляет задуматься о необходимости применения антикоагулянтов [18]. Считается, что НМГ могут улучшать функцию плаценты за счет усиления притока крови к месту имплантации и уменьшения количества тромбозов, также предотвращать адгезию моноцитов, ингибировать фактор некроза опухоли, ограничивать сосудистое сопротивление [19]. Однако данные о применении НМГ у пациенток без наследственной тромбофилии ограничены [20].

Несмотря на то что существует исследование, демонстрирующее положительный результат от применения НМГ у пациенток, имеющих осложнения, опосредованные нарушением плацентации в анамнезе, два недавних рандомизированных исследования беременных из группы высокого риска показали, что добавление НМГ к стандартному лечению не снижает вероятность развития ни ПЭ, ни задержки роста плода (ЗРП) [21, 22]. Метаанализ 2020 г. показал, что совместная профилактика НМГ и АСК ассоциирована со значительным снижением риска ПЭ в сравнении с изолированным применением последней. Однако гетерогенность анализа, клиническая и статистическая, ставит под сомнения обоснованность этих выводов и требует дальнейших исследований [23].

Данные относительно успешного применения в акушерской практике дипиридамола в качестве дезагреганта остаются ограниченными, хотя он и применяется в кардиологии у пациентов группы высокого риска (с протезированием клапанов сердца, гиперкоагуляцией и артериальными тромбозами в анамнезе). Также он часто назначается в комбинации с антикоагулянтами или антитромбоцитарными препаратами. Тем не менее его применение, совместное с АСК или отдельное в качестве профилактики ПЭ или ЗРП, не показало своей однозначной эффективности [24, 25]. Также метаанализ 2018 г. продемонстрировал, что приме-

ние антиоксидантов (витаминов С и Е, селена, L-аргинина, аlicина, ликопина и кофермента Q10) не профилактирует развитие ПЭ [26].

Цель работы – оценить, насколько эффективен прием АСК в дозировке 150 мг, а также есть ли смысл в назначении таких лекарственных препаратов, как НМГ, дипиридамола и препаратов крови крупного рогатого скота (Актовегин), у российской популяции беременных в группе высокого риска в качестве профилактики ПЭ.

Материалы и методы

В исследование включены 244 пациентки. Работа проводилась с архивными историями родов 103 пациенток с диагнозом тяжелой ПЭ, родоразрешенных в 2019 г. в Перинатальном центре ГБУЗ «ГКБ №24», и также рассмотрена 141 беременная из Женской консультации №3 при ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева», где по результатам расширенного комбинированного скрининга I триместра беременности поставлен высокий риск ПЭ. При этом 89 беременным из группы высокого риска по развитию ПЭ АСК назначена в дозе 75 мг, 54 – в дозе 150 мг. Кроме того, 22 пациентки получали НМГ, 6 – дипиридамола, 3 – Актовегин.

Для оценки эффективности приема АСК и других препаратов в качестве профилактики ПЭ в указанных выше группах риска подсчитаны абсолютные риски, отношение рисков и их статистическая значимость при приеме лекарственных средств в каждой из групп риска.

Статистические методы, использованные в работе, относятся к методам простой описательной статистики. Расчет абсолютного риска и отношения шансов проводили по математическим формулам.

Абсолютным риском называется вероятность того, что событие или определенный исход наступит. Измеряется в долях или процентах.

$$AR=a/A$$

где AR – абсолютный риск (вероятность события);

- a – число пациентов, для которых наступило событие;
- A – число пациентов в группе.

Для абсолютного риска рассчитывается доверительный интервал по формуле:

$$CI=t \times \sqrt{(AR \times (1-AR))/A}$$

где CI – доверительный интервал;

- t – критическое значение, задаваемое для различной степени значимости. Для 95% t=1,96;
- AR – абсолютный риск;
- A – число пациентов в группе.

Относительный риск – это отношение величины риска в экспериментальной группе к величине риска в контрольной группе:

$$RR=EER/CER$$

где RR – относительный риск;

- EER – абсолютный риск (вероятность события) в основной группе;
- CER – абсолютный риск в контрольной группе.

В простом сравнении между экспериментальной и контрольной группами:

- относительный риск 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами;
- относительный риск <1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной;
- относительный риск >1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

Таблица 1. Корреляционный анализ Спирмена для риска и степени тяжести ПЭ в зависимости от доз АСК, применяемых в лечении и профилактике

Table 1. Spearman's correlation analysis for risk and severity of preeclampsia (PE) by acetylsalicylic acid doses used for treatment and prophylaxis

Параметр	Коэффициент корреляции в зависимости от дозы АСК во время беременности
Степени тяжести ПЭ при постановке диагноза	0,09
Степени тяжести ПЭ при родоразрешении	-0,31
Примечание. Полу жирным отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена $p < 0,05$.	

Таблица 2. Сочетания препаратов, применяемых для профилактики и лечения ПЭ

Table. 2. Drug combinations used to prevent and treat PE

Обозначение	Сочетание препаратов
Нет	Не использовали препараты
ас1-НМГ-Ак	АСК по 75 мг, НМГ, Актовегин
ас1-НМГ	АСК по 75 мг, НМГ
ас1	АСК по 75 мг
ас2	АСК по 100 мг
ас3-НМГ	АСК по 150 мг, НМГ
ас3	АСК по 150 мг
НМГ-Ку	НМГ, дипиридамо
НМГ	НМГ
Вт	Витамины
Ак	Актовегин
Ку	Дипиридамо
ас3-Ку	АСК по 150 мг, дипиридамо

Для относительного риска рассчитывается доверительный интервал по формуле:

$$CI = t \times \sqrt{(F \times (1-F) \times (1/A + 1/B))}$$

где CI – доверительный интервал;

- t – критическое значение, задаваемое для различной степени значимости. Для 95% $t = 1,96$;
- F – сумма рисков в контрольной и опытной группах, отнесенная к суммарной численности исследуемых групп;
- A – число пациентов в опытной группе;
- B – число пациентов в контрольной группе.

Если в границы доверительного интервала входит 1, то отмечается отсутствие статистической значимости относительного риска [27].

Результаты

До публикации клинических рекомендаций по ПЭ от 2021 г. для предотвращения ПЭ применяли различные лекарственные препараты, но наиболее эффективной считалась АСК. АСК с профилактической целью принимали 143 пациентки, из них 141 она назначена в связи с высоким риском ПЭ по первому скринингу, 1 пациентке – из-за высокого риска ЗРП по первому скринингу и еще 1 пациентке – по причине ХАГ. Тридцать четыре беременные с высоким риском ПЭ по первому скринингу, как и 20 беременных с ХАГ АСК не получали. Кроме того, в ходе нашего анализа выявлены 5 пациенток, имевших сочетание факторов риска ПЭ (возраст старше 35 лет и многоплодную беременность), и 2 пациентки с комбинацией факторов риска ПЭ (экстра-

Рис. 1. Двумерное шкалирование наиболее вероятных сочетаний при постановке диагноза ранней и поздней ПЭ.

Fig. 1. Two-dimensional scaling of the most likely combinations when diagnosing early and late PE.

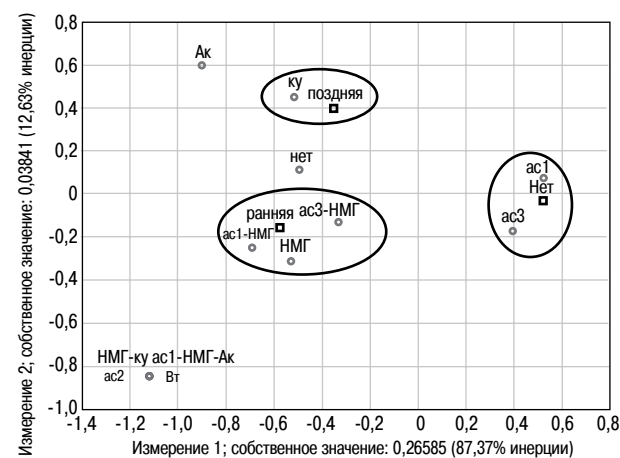
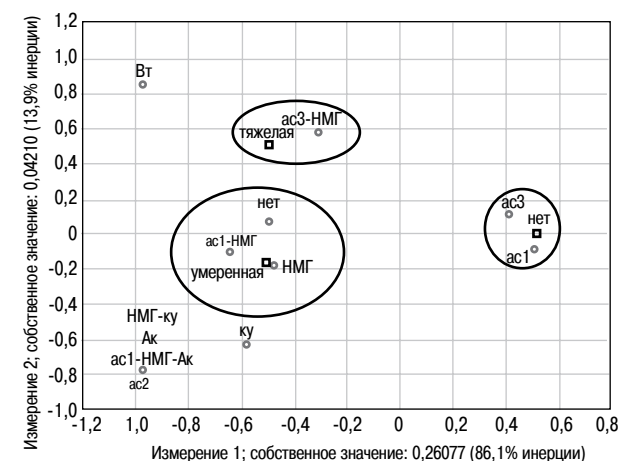


Рис. 2. Двумерное шкалирование наиболее вероятных сочетаний при постановке диагноза ПЭ различной степени тяжести.

Fig. 2. Two-dimensional scaling of the most likely combinations when diagnosing PE of varying severity.



корпоральное оплодотворение + возраст старше 35 лет), но АСК им не назначена.

Рассмотрим корреляцию между дозой АСК и диагнозом ПЭ при родоразрешении (табл. 1).

Важным подтверждением эффективности АСК для профилактики ПЭ можно считать обратную корреляцию слабой силы ($r = -0,31$) между степенью тяжести ПЭ при родоразрешении и дозой АСК, которую принимали пациентки. Таким образом, увеличение дозы АСК связано со снижением степени тяжести ПЭ.

Исследовали следующие сочетания препаратов (табл. 2).

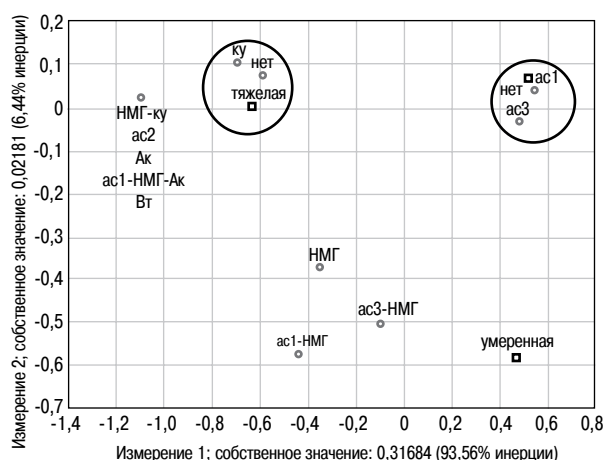
Эффективность сочетаний различных препаратов для профилактики ПЭ исследовали с помощью анализа факторных соответствий.

Используем двумерное шкалирование для оценки наиболее частых сочетаний препаратов при постановке диагноза ранней и поздней ПЭ.

Из данных, представленных на рис. 1, видно, что при отсутствии ПЭ чаще всего используется АСК в дозах 75 или

Рис. 3. Двумерное шкалирование наиболее вероятных сочетаний препаратов при ПЭ различной степени тяжести на момент родоразрешения.

Fig. 3. Two-dimensional scaling of the most likely drug combinations for PE of varying severity at the time of delivery



150 мг без сочетания с другими лекарственными препаратами. Дополнительное применение НМГ, дипиридамола и Актовегина не снижает риск развития ПЭ. Интересно, что в случае ранней ПЭ беременные нередко применяли НМГ как отдельно, так и в сочетании с АСК в дозах 75 или 150 мг. В случае же поздней ПЭ им назначали дипиридамола.

Используем двумерное шкалирование для оценки наиболее частых сочетаний препаратов при постановке диагноза умеренной или тяжелой ПЭ.

Из данных, представленных на рис. 2, видно, что при отсутствии ПЭ чаще всего используется АСК в дозах 75 мг или 150 мг без сочетаний с другими лекарственными препаратами. При умеренной ПЭ беременные либо не принимали никаких препаратов, либо НМГ как отдельно, так и в сочетании с АСК в дозе 75 мг. В случае тяжелой ПЭ беременные принимали АСК в дозе 150 мг в сочетании с НМГ.

Используем двумерное шкалирование для оценки наиболее частых сочетаний препаратов при постановке диагноза умеренной или тяжелой ПЭ на момент родоразрешения.

Из данных, представленных на рис. 3, видно, что отсутствие ПЭ связано с использованием АСК в дозах 75 мг или 150 мг без сочетаний с другими препаратами. В случае тяжелой ПЭ пациентки принимали дипиридамола или вообще не принимали каких-либо лекарственных средств, включая АСК.

Закключение

Данные, полученные в настоящем исследовании, подтверждают, что АСК является единственным медикаментозным методом профилактики ПЭ в группах высокого риска. При этом с увеличением дозы АСК снижается степень тяжести ПЭ, что также указывает на необходимость использования более высокой дозы, 150 мг/сут.

Остальные же лекарственные препараты – НМГ, дипиридамола, антиоксиданты (Актовегин) – не показали своей эффективности в профилактике ПЭ. Интересно, что дипиридамола принимали пациентки с ПЭ тяжелой степени тяжести и поздней ПЭ, что может указывать либо на негативное влияние данного препарата, усугубляющее течение заболевания, либо на попытки врачей улучшить исходы у пациенток с ПЭ за счет назначения данного лекарственно-

го средства. Применение же НМГ в данном исследовании может быть случайным и связанным с установленным диагнозом наследственной тромбофилии. В любом случае в группах высокого риска НМГ не показали себя средством, профилактирующим ПЭ. Таким образом, применение АСК в дозе 150 мг без других лекарственных препаратов сопровождается снижением риска развития ПЭ, особенно тяжелой степени, у российской популяции женщин из группы высокого риска.

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 ФГА-ОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №203 от 21.12.2020). 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 (protocol №203 dated 21.12.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- ACOG. Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492-5. DOI:10.1097/aog.0000000000003892
- Poon LC, Shennan A, Hyett, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(S1):1-33. DOI:10.1002/ijgo.12802
- Smith SD, Dunk CE, Aplin JD. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol.* 2009;174(5):1959-7. DOI:10.2353/ajpath.2009.080995
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201. DOI:10.1016/j.ajog.2010.08.009
- Falco ML, Sivanathan J, Laoreti A, et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):295-301. DOI:10.1002/uog.17494
- Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-95. DOI:10.1002/uog.19112
- Burton GJ, Redman CW, Roberts J M, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381. DOI:10.1136/bmj.l2381

8. Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Шамугия В.В., и др. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(1):28-34 [Kuznetsov PA, Dzhokhadze LS, Shamugiya VV, et al. Acetylsalicylic acid to prevent preeclampsia and its complications. State-of-the-art of risk groups. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(1):28-34 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34
9. Morales-Prieto DM, Fuentes-Zacarias P, Murrieta-Coxca JM, et al. Smoking for two- effects of tobacco consumption on placenta. *Mol Aspects Med*. 2022;87:101023. DOI:10.1016/j.mam.2021.101023
10. Dipietro L, Evenson KR, Bloodgood B, et al. Benefits of Physical Activity during Pregnancy and Postpartum. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1292-302. DOI:10.1249/mss.0000000000001941
11. Marchi J, Berg M, Dencker A, et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2019;16(8):621-38. DOI:10.1111/obr.12288
12. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-22. DOI:10.1056/NEJMoa1704559
13. Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. 2015;36(4):446-53. DOI:10.1016/j.placenta.2015.01.004
14. Relman AS. Aspirin for the primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;318:245-6. DOI:10.1056/NEJM198801283180410
15. Hofmeyr GJ, Belizán JM, von Dadelszen P. Calcium and Preeclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG*. 2014;121(08):951-7. DOI:10.1111/1471-0528.12613
16. ACOG. Practice Bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):e26-50. DOI:10.1097/AOG.0000000000003020
17. РОАГ, ААР, АААР. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. М., 2021 [ROAG, AAR, AAAR. Klinicheskie rekomendatsii. Preeklampsii. Eklampsii. Oteki, proteinuriia i gipertenzivnyie rasstroistva vo vremia beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Moscow, 2021 (in Russian)].
18. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1126-44.e17. DOI:10.1016/j.ajog.2020.11.006
19. Kingdom JCP, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood*. 2011;118(18):4780-8. DOI:10.1182/blood-2011-07-319749
20. Grandone E, Brancaccio V, Colaizzo D, et al. Preventing adverse obstetric outcomes in women with genetic thrombophilia. *Fertil Steril*. 2002;78(2):371-5. DOI:10.1016/s0015-0282(02)03222-3
21. Llubra E, Bella M, Burgos J, et al. Early prophylactic enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction: a randomized trial. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(11):824-33. DOI:10.1159/000509662
22. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):296.e1-14. DOI:10.1016/j.ajog.2017.01.014
23. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1126-44.e17. DOI:10.1016/j.ajog.2020.11.006
24. Uzan S, Beaufils M, Bazin B, et al. Idiopathic recurrent fetal growth retardation and aspirin-dipyridamole therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160(3):763. DOI:10.1016/s0002-9378(89)80079-1
25. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8. DOI:10.1016/s0140-6736(07)60712-0
26. Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, et al. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(9):865-76. DOI:10.1016/j.numecd.2018.06.002
27. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975 [Urbach VIu. Statisticheskii analiz v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniiah Moscow: Meditsina, 1975 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023

Современные направления в диагностике, лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (в помощь клиницисту)

В.Н. Прилепская^{✉1}, М.В. Юрова^{1,2}

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

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

Аннотация

Заболевания, вызванные папилломавирусной инфекцией, занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционных заболеваний репродуктивной системы. Генотипом вируса папилломы человека (ВПЧ) трансформирует клетки эпителия шейки матки, приводя к прогрессивным изменениям: от цервикальной эпителиальной неоплазии до карциномы *in situ* и в дальнейшем – к развитию инвазивного рака шейки матки (РШМ). Ежегодно в мире выявляется более 550 тыс. случаев РШМ. В России заболеваемость РШМ в 2020 г. впервые за 20 лет снизилась, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,27%. Это стало возможным благодаря внедрению новой системы диагностики, лечения и профилактики РШМ, в частности внедрению скрининга и программы современных методов диагностики и лечения. Единый для всех стран скрининг заболеваний шейки матки направлен на диагностику изменений эпителия, возникающих под влиянием ВПЧ, которые могут не проявляться клинически. До настоящего времени основой скрининговых программ являлось цитологическое исследование. С 2018 г. большинство стран Европы перешло на скрининг РШМ путем первичного обследования на ВПЧ ввиду его большей чувствительности по сравнению с цитологическим методом. В мире не разработано этиопатогенетических методов терапии ВПЧ. Однако путем многочисленных исследований определена тактика эффективного лечения ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Доказано, что наибольшей эффективностью обладает комплексный подход к лечению, предусматривающий как воздействие на патологически измененные ткани, так и применение неспецифической противовирусной и иммуномодулирующей терапии. Основой стратегии профилактики РШМ является первичная профилактика – вакцинация. В настоящее время ведутся исследования эффективности как нового поколения вакцин, основанных на вирусном белке L2, так и терапевтических вакцин от ВПЧ.

Ключевые слова: ВПЧ-ассоциированные заболевания, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, скрининг, вакцинация от ВПЧ, инозин пранобекс

Для цитирования: Прилепская В.Н., Юрова М.В. Современные направления в диагностике, лечении и профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (в помощь клиницисту). Гинекология. 2023;25(2):245–250. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202193

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Current approaches in the diagnosis, treatment and prevention of HPV-associated cervical diseases: practical recommendations. A review

Vera N. Prilepskaya^{✉1}, Mariia V. Iurova^{1,2}

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

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

Abstract

Papillomavirus infection is one of the most important infectious diseases of the reproductive system. The genome of human papillomavirus (HPV) transforms the cervical epithelial cells, leading to progressive changes: from cervical epithelial neoplasia to carcinoma *in situ* and further to invasive cancer. More than 550 000 cases of cervical cancer (CC) are reported yearly. In Russia, the incidence of CC in 2020 decreased for the first time in 20 years, and the average annual rate of increase in incidence was 1.27%. It became possible thanks to the introduction of a new system of diagnosis, treatment, and prevention of cervical cancer, in particular, the introduction of screening and a program of modern methods of diagnosis and treatment. Uniform for all countries, screening cervical diseases aims to diagnose changes in the cervical epithelium that occur due to HPV, which may be silent. Until now, the basis of screening programs was a cytological study (pap-test). Since 2018, most EU countries have switched to primary screening for HPV (HPV test) due to its greater sensitivity compared to the cytological method. No etiopathogenetic methods of HPV therapy have been developed yet. However, numerous studies have described the effective treatment of HPV-associated cervical lesions. It was shown that the most effective is a comprehensive approach involving treatment aimed at abnormal tissues and nonspecific antiviral and immunomodulatory therapy. The basis of the CC prevention strategy, of course, is primary prevention through vaccination. Studies are ongoing on the effectiveness of the new generation of vaccines based on the L2 viral protein and therapeutic vaccines against HPV.

Keywords: HPV-associated diseases, cervical epithelial neoplasia, screening, HPV vaccination, inosine pranobex

For citation: Prilepskaya VN, Iurova MV. Current approaches in the diagnosis, treatment and prevention of HPV-associated cervical diseases: practical recommendations. A review. Gynecology. 2023;25(2):245–250. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202193

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», президент международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии». E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

✉ Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Введение

Доказано, что рак шейки матки (РШМ) ассоциирован с вирусом папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ ответственен за развитие не только РШМ, но и других поражений шейки матки – ШМ (цервикальной интраэпителиальной неоплазии – CIN, аденокарциномы *in situ*), анального канала (рака, анальной интраэпителиальной неоплазии – AIN), аногенитальных кондилом, CIN вульвы и влагалища [1–5].

В 2008 г. немецкому ученому Харальду цур Хаузену присуждена Нобелевская премия за открытие роли ВПЧ в генезе РШМ [6]. В результате исследования тканей, пораженных РШМ, в 99% из них был обнаружен ВПЧ. Это открытие послужило толчком для целого ряда крупномасштабных исследований, касающихся этиологии, патогенеза и лечения папилломавирусной инфекции (ПВИ). Таким образом, вирусная этиология заболеваний была доказана и признана Всемирной организацией здравоохранения. Известно, что вирусный геном трансформирует, в частности, клетки эпителия ШМ, приводя к развитию цервикальной эпителиальной неоплазии, предраковых процессов и РШМ. При этом эпителий ШМ в процессе канцерогенеза прогрессивно изменяется: от цервикальной эпителиальной неоплазии 1–3-й степени до карциномы *in situ* и в дальнейшем – инвазивного рака [7].

Интегрирование ДНК ВПЧ в ДНК клеток хозяина провоцирует развитие патологических изменений эпителиального покрова. Активная ВПЧ-инфекция начинается с заражения базальных или стволовых клеток зоны трансформации ШМ, т.е. клеток с потенциалом дифференцировки по плоскоклеточным железистым или нейроэндокринным линиям [4, 7]. В базальных клетках, инфицированных ВПЧ, экспрессия генов папилломавируса подавляется до уровня, близкого к поддерживающему. Продуктивная экспрессия генов ВПЧ жестко регулируется и возможна только в клетках, начавших плоскоклеточное созревание с сопутствующей потерей пролиферативной способности [4].

Помимо ВПЧ-ассоциированной патологии ШМ в мире ежегодно регистрируется более 40 тыс. случаев рака вульвы и влагалища, что составляет 5% от всех гинекологических новообразований [8]. Также отмечается ежегодный прирост анального рака. В большинстве случаев рак анальной области встречается у женщин. Доказано, что AIN практически в 100% случаев ассоциированы с ВПЧ высокого онкогенного риска. При этом примерно у 1/4 (23,3%) женщин CIN сочетается с AIN различной степени тяжести.

Ежегодно в мире выявляется более 550 тыс. случаев РШМ, при этом более 15 тыс. случаев – в России [9]. К сожалению, из всех перечисленных ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований в мире единый скрининг разработан только для ШМ. Это связано с прогрессом в разработке различных методов диагностики, последовательное применение которых позволяет лечащему врачу выявить поражения ШМ на ранних этапах, и прогрессивным развитием медицины в целом.

По данным Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена, забо-

леваемость РШМ в 2020 г. впервые за 20 лет снизилась, а среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 1,27%, тогда как в последнее десятилетие среднегодовой прирост был не ниже 2% [9]. Таким образом, диагностика, лечение и профилактика РШМ представляют одни из самых актуальных направлений гинекологии, онкологии и дерматовенерологии. Следует отметить, что встречаемость РШМ составляет 19,75 случая на 100 тыс. населения в России и уступает только раку тела матки и молочной железы.

Скрининг патологии ШМ

Как уже было сказано, единый для всех стран скрининг заболеваний ШМ направлен на диагностику изменений эпителия, возникающих под влиянием действия ВПЧ, которые могут не проявляться клинически [7]. Хотелось бы напомнить, что скрининг представляет собой систему первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления случаев заболевания. До настоящего времени основой скрининговых программ, направленных на раннее выявление ВПЧ-ассоциированного предрака и РШМ, являлось цитологическое исследование. Благодаря внедрению скрининговых государственных программ (1960–2000-е годы), базирующихся на рар-тесте, в странах Европейского союза и в Северной Америке достигнуто снижение смертности на 20–60% [10].

В настоящее время в современной клинической практике применяется более современный метод – жидкостная цитология, которая обладает рядом преимуществ, таких как низкая частота неадекватных мазков благодаря уменьшению риска образования артефактов, связанных с их фиксацией и хранением, а также возможности получения до шести одинаковых по клеточному составу образцов из одной цитологической системы. Чрезвычайно важной является возможность иммуноцитохимического исследования во взятом материале онкомаркеров p16 (INK4a) и Ki-67, что позволяет уточнить диагноз в тех случаях, когда он вызывает сомнения [11, 12]. Так, P16ink4a представляет собой протеин, участвующий в регуляции клеточного цикла. В нормальных эпителиальных клетках ШМ этот белок экспрессируется в очень малом количестве и иммуногистохимическими методами не выявляется. Ki-67 – показатель пролиферативной активности опухолевой ткани, он является прогностическим фактором при оценке течения предраковых процессов ШМ. Гиперэкспрессия Ki-67 свидетельствует о неблагоприятном течении процесса и ассоциирована с CIN.

Очень важно обратить внимание на методику забора материала для цитологического исследования состояния эпителия. Получать материал необходимо при помощи цитощеток или щеточек для полимеразной цепной реакции. Как было сказано, более информативным методом цитологического исследования является жидкостная цитология, поскольку собранный материал практически полностью будет оценен цитологом. Жидкостная цитология улучшила получение клеток для исследования, тем самым уменьшив ошибку отбора проб в 4 раза по сравнению с традиционным методом.

Юрова Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, науч. сотр. научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»; ассистент каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: m_yurova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-0179-7635

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

Прогресс продолжается

С 2018 г. большинство стран Европы перешло на скрининг РШМ путем первичного обследования на ВПЧ (ВПЧ-тест) ввиду его большей чувствительности по сравнению с цитологическим методом. Этот метод является более прогрессивным, так как позволяет выявлять вирусную нагрузку и вирусный геном, нагрузку с экспрессией вирусных белков Е6/Е7 [13]. Правильная трактовка ВПЧ-теста помогает клиницисту поставить диагноз, оценить дальнейший риск прогресса или регресса заболевания. ВПЧ-тест более чувствителен, чем цитологический метод, он также позволяет определить онкогенность вируса, дальнейший риск прогресса или регресса заболевания. Чрезвычайно важно, что он автоматизирован и точен [10, 14].

Однако классическая схема выявления патологии ШМ остается действующей и в настоящее время. Первичный скрининг подразумевает цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование для определения наличия вируса и вирусной нагрузки. Следует напомнить, что такой распространенный в клинической практике метод, как кольпоскопия, не относится к скрининговым методам, т.е. не является обязательным методом обследования всех пациенток. Основная цель кольпоскопии – точное определение участка пораженного эпителия ШМ для биопсии. Несмотря на то что специфических кольпоскопических признаков ВПЧ-инфекции нет, существует целый ряд косвенных признаков: наличие ацетобелого эпителия, пунктации, мозаики, йод-негативный тонкий рисунок.

Одна из лидирующих позиций в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений ШМ в настоящее время принадлежит молекулярно-генетическому исследованию. Современные молекулярно-генетические методы позволяют определить вирусную нагрузку, оценить экспрессию вирусных генов (Е6/Е7 ВПЧ 16-го типа), экспрессию мРНК генов человека Р16 и Ki67 (иммуноцитохимия, иммуногистохимия), а также выявить маркеры метилирования (метилирование участка CpG внутри p16 экзона 1a связано с РШМ в 19–61% случаев) и провести анализ протеома цервикальной жидкости. Возможности этих методов позволяют определить риск развития и прогрессирования CIN, что особенно важно для пациенток с персистенцией типов ВПЧ высокканцерогенного риска и «малыми формами» поражения ШМ: ASCUS, LSIL [15].

Лечение

До настоящего времени в мире не разработано этиотропных методов лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний, эффективно элиминирующих вирус. Однако путем многочисленных исследований и анализа клинических наблюдений определена тактика лечения данных поражений ШМ, основной задачей которой на первом этапе является хирургическое удаление атипически измененного эпителия ШМ, с применением современных методов, к которым относятся абляция, эксцизия и ножевая конизация. Абляция (аргоноплазменная и CO₂-лазерная) представляет собой метод деструкции пораженного участка эпителия ШМ. Она применяется для лечения гистологически верифицированного CIN I (LSIL) при возможности полной визуализации зоны трансформации и при ограничении зоны поражения только экзоцервиксом. К главному недостатку метода относится невозможность гистологического исследования ввиду отсутствия иссекаемого материала, а следовательно, и отсутствие возможности точного подтверждения диагноза. Эксцизия лишена этого недостатка [16].

Хотелось бы напомнить, что показаниями для эксцизии (петлевая электроэксцизия – LEEP/LLETZ) являются CIN II/III, неудовлетворительная кольпоскопическая картина при рецидивирующей цитологической патологии, при распространении поражения ШМ на цервикальный канал, особенно при подозрении на микроинвазивный рак. В отличие от абляции при проведении эксцизии есть возможность морфологического исследования удаленной ткани и верификации диагноза [16, 17].

Каковы же принципы эффективного лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний?

Доказано, что наибольшей эффективностью обладает комплексный подход к лечению, предусматривающий воздействие как на патологически измененные ткани, так и иммунитет пациента посредством применения неспецифической противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Компонентами комплексной фармакотерапии могут быть противовирусные препараты, снижающие вероятность персистенции ВПЧ-инфекции и возникновения рецидивов заболевания. В частности, это иммуномодуляторы, подавляющие репликацию вируса и усиливающие защитные механизмы иммунной системы. Следует отметить, что особенностями реагирования иммунной системы на ВПЧ является местная иммуносупрессия, обусловленная вирусными белками [18, 19].

В клинической практике как наиболее эффективные рекомендовали себя препараты, сочетающие иммуномодулирующее и противовирусное действие и воздействующие на онкобелки и апоптоз: инозин пранобекс, Гроприносин, Изопринозин, Алдара (имихимод), Аллокин-альфа, Панавир, Галавит, Виферон, Генферон. Но международное признание получили те из них, чья эффективность доказана в многоцентровых клинических исследованиях, проведенных на международном уровне.

В частности, препараты на основе инозин пранобекса (Гроприносин, Изопринозин) – одни из немногих иммуномодуляторов с противовирусным действием, которые зарегистрированы в большинстве стран Европы. Они применяются в таблетированном виде по схемам, указанным в инструкции.

При этом в качестве референтного препарата в России зарегистрирован Гроприносин.

Это референтный лекарственный препарат, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями Федерального закона №61 в отношении средств для медицинского применения. Референтный препарат используется для оценки биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности, оценки качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата.

В соответствии с клиническими рекомендациями 2017 г. [20] инозин пранобекс совместно с деструктивным лечением применяется для патогенетического лечения ВПЧ-ассоциированных поражений ШМ. По данным последних исследований инозин пранобекс увеличивает противовирусную активность организма при ВПЧ, предотвращает прогрессирование и останавливает онкогенез ШМ, способствуя быстрой элиминации вируса.

В соответствии с выводами исследования М. McCarthy и соавт. (Оксфордский университет, Великобритания 2020 г.) инозин пранобекс повышает функциональную

активность натуральных киллеров (NK-клеток) [21]. Его иммуномодулирующая активность характеризуется усиленной пролиферацией лимфоцитов, продукцией цитокинов и цитотоксичностью NK-клеток. Активация передачи сигналов NKG2D на NK-клетках, CD8+ Т-клетках и $\gamma\delta$ Т-клетках также приводит к этим результатам. Инозин пранобекс изменяет клеточный иммунитет за счет индукции экспрессии лиганда NKG2D на клетках-мишенях, тем самым усиливая активацию иммунных клеток через рецептор NKG2D.

NK-клетки представляют собой тип цитотоксических лимфоцитов, участвующих в функционировании врожденного иммунитета. Они обеспечивают ответ на заражение внутриклеточными бактериями и вирусами, уничтожая инфицированные клетки, а также принимают участие в работе противоопухолевого иммунитета. Инозин пранобекс увеличивает противовирусную активность организма при ВПЧ, предотвращает прогрессирование и останавливает онкогенез, способствуя быстрой элиминации вируса.

Показания для назначения инозин пранобекса многообразны, к ним относятся грипп и острые респираторные вирусные инфекции; инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 1, 2, 3 и 4-го типов: генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр; цитомегаловирусная инфекция, ПВИ: папилломы гортани и голосовых связок (фиброзного типа), генитальные ПВИ у мужчин и женщин, бородавки; корь тяжелого течения, подострый склерозирующий панэнцефалит и контагиозный моллюск.

Следует учитывать, что иммунный ответ является важнейшим фактором исхода заболевания. При этом Гроприносин обладает эффективностью в отношении субклинических форм ВПЧ. Безусловно, особенно важно своевременное лечение.

По данным литературы стратегия долгосрочной комбинированной терапии после хирургического лечения заключается в длительном назначении инозин пранобекса (Гроприносин) в течение 1 мес по 2 таблетки 3 раза в сутки, далее – в течение 5 мес по 1 таблетке 3 раза в сутки, т.е. лечение является длительным (6 мес).

Основой стратегии профилактики РШМ, как известно, является вакцинация. Весьма радует прогресс вакцинации в разработке первичной профилактики ВПЧ. К I поколению вакцин относятся 3 вакцины (Церварикс, Гардасил, Гардасил 9). Они получены с использованием рекомбинантной технологии из очищенных капсидных белков L1. Обоюбки Гардасил обеспечивают защиту от ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов.

В России пока зарегистрированы и прошли клинические испытания 2 вакцины – Церварикс и Гардасил. Они применяются у мужчин и женщин в возрасте от 9 до 45 лет. Обе зарегистрированные в России вакцины (Церварикс и Гардасил) обладают крайне высокой эффективностью – до 99%, что продемонстрировано в целом ряде клинических исследований [10, 22–24]. Однако прогресс в разработке первичной профилактики ВПЧ не стоит на месте. Новое поколение вакцин нацелено на другой белок – L2. Полагают, что вакцинация предоставит перекрестный иммунитет от других типов ВПЧ.

Не прекращаются работы по разработке терапевтических вакцин от ВПЧ. Одним из примеров терапевтической вакцины является GTL001 – бивалентная (ВПЧ 16/18) лечебная вакцина, разработанная не только для профилактики

развития РШМ у женщин, инфицированных ВПЧ 16 или 18-го типов, но и для лечения пациенток с поражениями легкой степени (LSIL). На I стадии исследования показана 100% ее эффективность [25].

Другой перспективной терапевтической вакциной от карцином, ассоциированных с ВПЧ 16-го типа, является PDS0101. Вакцина содержит активирующий иммунитет катионный липид R-DOTAP, индуцирующий CD8+ Т-клетки. В 2020–2024 гг. будет продолжаться II фаза ее клинических испытаний. При исследованиях на мышах доказана высокая эффективность вакцин для лечения ВПЧ-ассоциированных карцином различной локализации [26].

Безусловно, внимание ученых и клиницистов приковано к проблеме вторичной профилактики РШМ. Однако нельзя забывать о том, что предотвращение роста заболеваемости РШМ – комплексная проблема, требующая особого внимания как к области первичной профилактики, так и совершенствованию методов лечения [27].

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.

Author's contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует 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

- Braaten KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(1):2-10.
- Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2375-83. DOI:10.1002/ijc.24215
- IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 90. Human papillomaviruses. Lyon, France: IARC, 2007.
- Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(Suppl. 3):S3/1-10. DOI:10.1016/j.vaccine.2006.05.115
- Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J*. 2002;21:4754-62. DOI:10.1093/emboj/cdf494
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/summary/> Accessed: 11.04.2023.
- IARC European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Всемирная организация здравоохранения (WHO). Available at: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en>. Accessed: 11.04.2023.
- Назарова Н.М., Бурменская О.В., Суламанидзе Л.А., и др. Распространенность типов вируса папилломы человека аногенитальной области у пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. *Акушерство и гинекология*. 2015;12:89-96 [Nazarova NM, Burmenskaia OV, Sulamanidze LA, et al. Rasprostranennost' tipov virusa papillomy cheloveka anogenital'noi oblasti u patsientok s VPCh-assotsirovannymi zabollevaniyami sheiki matki. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;12:89-96 (in Russian)].
- Злокачественные новообразования в России в 2020 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2021 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2020 g. (zabolevaemost' i smernost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO. Shakhzadovoi. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Гусаков К.И., Назарова Н.М., Прилепская В.Н., и др. Перспективы профилактики рака, ассоциированного с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2019;8:33-9 [Gusakov KI, Nazarova NM, Prilepskaya VN, et al. Prospects for the prevention of HPV-associated cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;8:33-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.8.33-39
- Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*. 2014;383(9916):524-32.
- Starodubtseva NL, Brzhozovskiy AG, Bugrova AE, et al. Label-free cervicovaginal fluid proteome profiling reflects the cervix neoplastic transformation. *J Mass Spectrom*. 2019;54(8):693-703. DOI:10.1002/jms.4374
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guidelines Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72.
- Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis*. 2010;201(9):1331-9. DOI:10.1086/651620.
- Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519-27. DOI:10.1093/cid/ciw354
- Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):266-71. DOI:10.1016/j.ijgo.2015.07.026
- Hurtado-Roca Y, Becerra-Chaua N, Malca M. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review. *Rev Saude Publica*. 2020;54:27. DOI:10.11606/s1518-8787.2020054001750
- Yan J, Chen SL, Wang HN, Wu TX. Meta-analysis of 5% imiquimod and 0.5% podophyllotoxin in the treatment of condylomata acuminata. *Dermatology*. 2006;213(3):218-23. DOI:10.1159/000095039
- Yang J, Pu YG, Zeng ZM, et al. Interferon for the treatment of genital warts: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2009;9:156. DOI:10.1186/1471-2334-9-156
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А., и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). 2017. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/550511771>. Ссылка актина на 12.04.2023 [Adamian LV, Artyumuk NV, Ashrafian LA, et al. Dobrokachestvennye i predrakovye zabollevaniia sheiki matki s pozitsii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly diagnostiki i vedeniia bol'nykh). 2017. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/550511771>. Accessed: 12.04.2023 (in Russian)].
- McCarthy MT, Lin D, Soga T, et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):130-7. DOI:10.1002/eji.201847948
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;69(9574):1693-702. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60777-6

23. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1928-43. DOI:10.1056/NEJMoa061760
24. Haghshenas MR, Mousavi T, Kheradmand M, et al. Efficacy of Human Papillomavirus L1 Protein Vaccines (Cervarix and Gardasil) in Reducing the Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2017;8:44. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_413_16
25. Van Damme P, Bouillette-Marussig M, Hens A, et al. GTL001, A Therapeutic Vaccine for Women Infected with Human Papillomavirus 16 or 18 and Normal Cervical Cytology: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2016;22(13):3238-48. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-0085
26. Smalley Rumfield C, Pellom ST, Morillon Ii YM, et al. Immunomodulation to enhance the efficacy of an HPV therapeutic vaccine. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000612. DOI:10.1136/jitc-2020-000612
27. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Ашрафян Л.А., и др. Диагностика, лечение и профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в акушерско-гинекологической практике. Учебное пособие. М.: Бином, 2019 [Sukhikh GT, Prilepskaia VN, Ashrafian LA, et al. Diagnostika, lechenie i profilaktika VPCh-assotsirovannykh zabolevanii sheiki matki v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Uchebnoe posobie. Moscow: Binom, 2019 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Сложные вопросы комбинированной гормональной контрацепции

В.Н. Прилепская, Л.Л. Бостанджян✉

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

Аннотация

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самым эффективным и популярным методом предохранения от нежелательной беременности. Низкое использование гормональных контрацептивов зачастую обусловлено боязнью развития побочных эффектов из-за существующих мифов. К сложным вопросам, наиболее часто возникающим у врачей и пациентов при выборе КОК, относятся: вопросы о риске развития тромбозов, риск развития онкологических заболеваний, влияние на фертильность после применения КОК, применение КОК при COVID-19 и др. КОК высокоэффективны, хорошо изучены, и риски при их приеме, пусть даже минимальные, вполне понятны и отражены в инструкции по применению препаратов и их можно избежать при правильном применении.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, эстетрол, венозная тромбоэмболия, рак, COVID-19

Для цитирования: Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Сложные вопросы комбинированной гормональной контрацепции. Гинекология. 2023;25(2):251–257.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202245

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Complex questions about combined hormonal contraception: A review

Vera N. Prilepskaya, Lana L. Bostandzhian✉

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

Abstract

Combined oral contraceptives (COCs) containing synthetic analogs of sex steroids are considered the most effective and popular method of contraception worldwide. The low rate of hormonal contraceptive use is often because of the fear of side effects due to existing myths. Complex questions that most often arise among doctors and patients when choosing COCs include the risk of thrombosis and cancer, the effect on fertility after the use of COCs, the use of COCs in patients with COVID-19, etc. COCs are highly effective, well-studied, and pose minimal risks that are well understood, described in the labels, and can be avoided with proper use.

Keywords: combined oral contraceptive, venous thromboembolism, estetrol, cancer, COVID-19

For citation: Prilepskaya VN, Bostandzhian LL. Complex questions about combined hormonal contraception: A review. Gynecology. 2023;25(2):251–257.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202245

Гормональная контрацепция, несомненно, является величайшим достижением медицины, 200 крупнейших историков мира считают, что ни теория относительности Эйнштейна, ни компьютеры и интернет не произвели такого мощного влияния на общество XX в., как контрацептивная таблетка, позволяющая признать абсолютно надежную защиту от нежелательной беременности.

На сегодняшний день комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самым эффективным и популярным методом предохранения от нежелательной беременности. Создание и разработка все более современных методов гормональной контрацепции является важным шагом в развитии репродуктивной медицины.

Более 150 млн женщин во всем мире используют гормональную контрацепцию в настоящее время [1]. В последние

годы число женщин, желающих использовать современные методы контрацепции, растет, однако многие из них не имеют доступа к информации о существующих эффективных методах и правилах их применения, используя малоэффективные методы контрацепции.

Низкое использование комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) зачастую обусловлено боязнью развития побочных эффектов из-за существующих мифов. КОК хорошо изучены и высокоэффективны, и риски при их приеме, пусть даже минимальные, вполне понятны и отражены в инструкции по применению препаратов, их можно избежать при правильном применении.

В частности, при назначении КГК главным вопросом как для пациентов, так и для врачей является надежность и безопасность метода контрацепции.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Бостанджян Лана Лаврентьевна – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: lana-bos@mail.ru; ORCID: 0009-0006-0141-8240

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния, зам. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vprilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

✉Lana L. Bostandzhian – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: lana-bos@mail.ru; ORCID: 0009-0006-0141-8240

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vprilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Рис. 1. Риск венозных тромбозов в разных группах пациенток [8].**Fig. 1. The risk of venous thrombosis in different groups of patients [8].**

К сложным вопросам, наиболее часто возникающим у врачей и пациентов при выборе КОК, относятся:

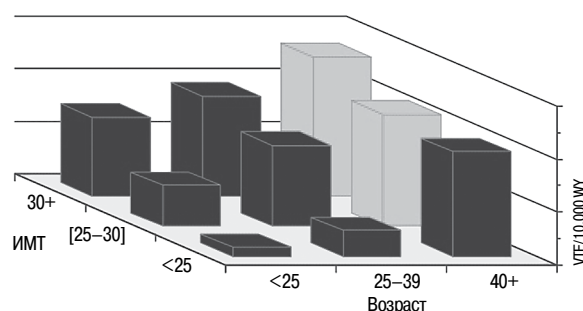
- риск развития тромбозов;
- риск развития онкологических заболеваний;
- влияние на фертильность после применения КОК и др.

Основным документом, регламентирующим применение гормональной контрацепции, являются «Критерии приемлемости методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения» [2], в которых указана возможность применения тех или иных методов контрацепции при различных сопутствующих заболеваниях или соматических состояниях. Согласно данным критериям возраст от менархе до 40 лет относится к категории 1 приемлемости – т.е. у женщин этой возрастной группы нет ограничений к применению метода. Возраст старше 40 лет относится к категории 2 – т.е. в этом возрасте преимущества метода в целом превосходят риск. В большинстве случаев метод можно использовать.

В России в 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» совместно с Институтом здоровья семьи созданы национальные клинические рекомендации, адаптированные к критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Однако с 2015 по 2022 г. произошли глобальные изменения в мире в целом и в медицине в частности: появились новые контрацептивные средства, изменилась парадигма длительной контрацепции, изданы обновленные рекомендации, одобренные Минздравом России, по ведению пациенток с аномальными маточными кровотечениями, эндометриозом, миомой матки (ММ), фиброзно-кистозной мастопатией и синдромом поликистозных яичников. Кроме того, мир столкнулся с пандемией COVID-19 и ее последствиями. В этой связи встал вопрос о создании новых рекомендаций. Весной 2022 г. на пленарном заседании ведущих экспертов России по проблеме контрацепции и репродуктивного здоровья национальные рекомендации пересмотрены и адаптированы к новым условиям жизни на основании документа ВОЗ 2015 г. [3, 4].

Влияют ли КОК на риск развития венозной тромбоэмболии?

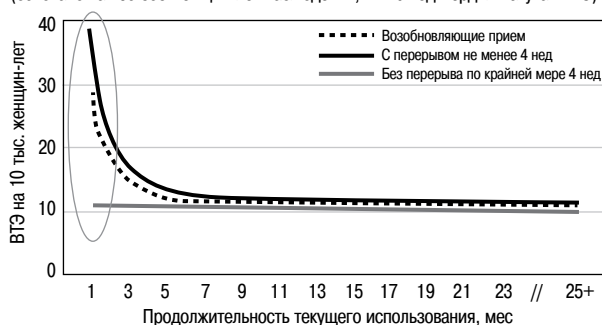
Все КОК могут способствовать некоторому повышению риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Но это редкое явление наблюдается в 1–2 случаях на 10 тыс. женщин [5]. По данным метаанализа, опубликованного в 2013 г., частота ВТЭ у женщин, не использующих гормональную контрацепцию, составляет от 1,9 до 3,7 случая на 10 тыс. женщин. У женщин, принимающих КОК, риск ВТЭ повышается и составляет от 2,9 до 4,3 случая на 10 тыс. женщин [6].

Рис. 2. EURAS. Возрастающее влияние возраста и индекса массы тела на риск ВТЭ у пользователей КОК***Fig. 2. EURAS. The increasing effect of age and body mass index on the risk of venous thromboembolism (VTE) in combined oral contraceptive users.**

*Подсчет риска на основе 115 случаев ВТЭ среди 116 женщин-лет приема.

Рис. 3. Частота ВТЭ vs продолжительность приема.**Fig. 3. Frequency of VTE vs duration of use.**

Известные факторы риска развития ВТЭ у получающих КОК: непрерывное использование против прерванного приема (основано на 259 696 женщин-лет наблюдения, и 220 подтвердили случаи ВТЭ).



Это, в частности, значительно меньше, чем риск тромбозов, например, при беременности или в раннем послеродовом периоде, где он составляет, по разным данным, 29–300 случаев на 10 тыс. женщин (рис. 1). Контрацепция незначительно повышает риск венозной тромбоэмболии.

При этом риск развития ВТЭ зависит от ряда факторов, таких как доза эстрогена, длительность применения, возраст, повышение массы тела, генетические мутации, влияющие на коагуляцию, неблагоприятные наследственность и личный анамнез по ВТЭ, иммобилизация (оперативное вмешательство, травма), длительные перелеты (рис. 2). По мере длительности использования гормональной контрацепции риск развития ВТЭ уменьшается [7].

По данным J. Dinger и соавт. (2010 г.), риск развития ВТЭ присутствует в самом начале использования КОК или при возобновлении приема КОК после перерыва более 4 нед или же при переходе на другой КОК [8, 9], тогда как переход на другие КОК без перерыва по крайней мере менее 4 нед, не связан с повышением риска ВТЭ (рис. 3).

В состав КОК традиционно входят эстрогеновый и прогестерононовый компоненты. Эстрогены необходимы для стабилизации состояния эндометрия, регулирования менструальных кровотечений и подавления развития фолликулов. Чаще всего эстрогеновый компонент КОК представлен этинилэстрадиолом (ЭЭ) в комбинации с различными прогестинами; однако присущее этому препарату влияние на функцию печени и состояние эндотелия в редких случа-

ях может служить причиной возникновения венозных или артериальных тромбозов. С целью минимизации возможности развития этого побочного эффекта с 2009 г. начата разработка КОК, содержащих эстроген.

В 2021 г. Европейское агентство лекарственных средств и Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрили появление нового КОК с первым селективным эстрогеном эстетролом (Е4) и дроспиреноном (ДРСП).

Применение Е4 в качестве компонента КОК целесообразно, поскольку его двойной эффект в отношении рецепторов эстрогена обуславливает многочисленные преимущества [10]. Е4 – это натуральный человеческий эстроген, в норме образующийся в печени плода человека, впервые обнаруженный в моче беременных в 1965 г. Он образуется только во время беременности и поступает в кровеносную систему женщины через плаценту. Как показывают современные исследования, Е4 – это эстроген, обладающий уникальным профилем активации рецепторов ER α . Е4 активирует ядерные ER α , но в отличие от других эстрогенов является антагонистом мембранных ER α . На основании фармакологического профиля Е4 можно классифицировать как первый натуральный эстроген с селективным действием на ткани (Natural Estrogen with Selective Action in Tissues – NEST). NEST-активность Е4 обусловлена его уникальным двойным механизмом действия. Замещение ЭЭ на эстроген способствует изменению и уменьшению выраженности риска тромбоэмболических осложнений [11]. Е4 представляет собой многообещающий вариант в качестве компонента КОК. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* изучено его влияние на параметры системы гемостаза. В исследованиях применения новых Е4-содержащих КОК у людей С. Kluff и соавт. [12] оценивали влияние 3 мг ДРСП в комбинации с 5 или 10 мг Е4 по сравнению с препаратом, содержащим 20 мг ЭЭ/3 мг ДРСП. По истечении 3 мес эффект Е4-содержащих препаратов был существенно менее выраженным. На фоне обеих комбинаций Е4 отмечено снижение уровня D-димера при отсутствии влияния на уровень антитромбина, активность протеина S или резистентность активированного протеина C; также применение комбинации 5 мг Е4/ДРСП ассоциировалось со снижением уровня фрагментов протромбина 1+2. Таким образом, можно утверждать, что Е4/ДРСП обладает существенно меньшей эстрогенной активностью в отношении гепатоцитов и эндотелия сосудов по сравнению с ЭЭ/ДРСП [13].

Обычно прием КОК рассматривают как фактор риска, повышающий вероятность тромботических осложнений именно за счет влияния эстрогенного компонента. Однако в настоящее время все чаще обсуждается оценка риска гестагенного компонента в составе КОК или менопаузальной гормональной терапии.

Гестагенный компонент современных контрацептивов представлен в основном гестагенами III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат), хотя в состав некоторых современных оральных контрацептивов (ОК) входит гестаген II поколения (левоноргестрел). В основном эти гестагены относятся к синтетическим прогестинам класса гонанов, которые отличаются высокоактивными и избирательными гестагенными свойствами за счет наличия в их структуре этильной группы в 13-м положении II стероидного кольца. Все гестагены III поколения относятся к препаратам с высоким индексом селективности и характеризуются низкой андрогенной активностью и высокой избирательностью к прогестероновым рецепторам. Особое место среди КОК занимают препараты, содержащие в качестве гестагенного компонента ДРСП, который является производным

17 α -спиронолактона, а по своим фармакологическим свойствам максимально приближен к эндогенному прогестерону и оказывает гестагенное, антиандрогенное и антимицералокортикоидное действие [14].

В глобальном международном наблюдательном исследовании (INAS-OC), проведенном в США и 6 европейских странах (Австрия, Хорватия, Германия, Италия, Польша и Швеция) с участием более 85 тыс. женщин с целью изучения влияния КОК на риск тромбозов, показано, что частота подтвержденных случаев ВТЭ на фоне приема гормональных контрацептивов с ДРСП и других КОК была сопоставимой [15].

По данным Кокрановского обзора (2014 г.), риск развития венозного тромбоза при применении КОК, содержащих 30–35 мг ЭЭ и гестогена, дезогестрела, ципротерона ацетата и ДРСП, был одинаковым, но у препарата, содержащего левоноргестрел, риск был на 50–80% ниже.

По данным исследований, среди женщин с варикозным расширением вен частота ВТЭ несколько выше при приеме КГК по сравнению с женщинами, не принимавшими гормональную контрацепцию, однако данное различие статистически незначимо [16, 17]. По данным популяционного когортного исследования, проведенного среди пациенток старше 40 лет, после 5 лет приема КОК или заместительной гормональной терапии показано, что гормональная контрацепция и заместительная гормональная терапия не влияют на риск возникновения варикозного расширения вен [18].

Риск ВТЭ существенно зависит от возраста, и в период от 20 до 40 лет он удваивается. Большинство исследований, проведенных в последнее время, убедительно показали, что возраст является дополнительным фактором риска тромботических осложнений при применении КГК. Очевидно, что этот факт важен при выборе метода контрацепции.

Кроме того, при выборе контрацепции врачам необходимо помнить о том, что наследственная тромбофилия – важный фактор, влияющий на риск тромботических осложнений у женщин, принимающих КГК. В последних рекомендациях ВОЗ (2015 г.) отмечено, что прием КОК женщинами с тромбофилическими мутациями ассоциирован с неприемлемым риском для их здоровья.

КОК и COVID-19

Учитывая высокий риск тромботических осложнений у пациентов с COVID-19, вопрос о применении КГК был наиболее актуальным.

За время пандемии взгляды на эту проблему менялись, и в большинстве стран созданы свои национальные рекомендации по ведению этих пациентов. Имеются данные, что применение КОК может привести к более легкому течению новой коронавирусной инфекции. Эстрогены обеспечивают снижение уровня ренина и экспрессии рецептора ангиотензина II, стимулируют активность ангиотензинпревращающего фермента 2 в клетках эндотелия, способствуя противотромботическому, сосудорасширяющему, противовоспалительному эффектам, снижая активность провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, 1 β , фактора некроза опухоли α [19]. Прогестагены так же, как и эстрогены, оказывают NO-индуцирующее действие, хотя снижают антиоксидантный эффект эстрогенов и усиливают продукцию активных форм кислорода. Ингибируется выработка провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и 12) макрофагами и дендритными клетками, что приводит к снижению гипертвета иммунной системы и профилактике цитокинового шторма при COVID-19.

У пациентов с COVID-19 повышение коагуляции связано с массивным повреждением эндотелия сосудов (так называ-

Таблица 1. Риск рака среди «когда-либо» и «никогда» пользователей ОК в Королевском колледже врачей общей практики. Исследование оральной контрацепции [22]**Table 1. Characteristics of “ever” and “never” users of oral contraception at recruitment to the Royal College of General Practitioners’ Oral Contraception Study [22]**

Локализация	МКБ-8	Участники		Коэффициент заболеваемости (99% ДИ)	Популяционный риск	Популяционный риск, %	Предупреждено, %
		когда-либо применяли	никогда не применяли				
Пищевод и желудок	151–151	14,51 (129)	16,59 (73)	0,87 (0,59–1,27)	-2,08		12,5
Толстая кишка и прямая кишка	153–154	47,85 (418)	59,16 (270)	0,81 (0,66–0,99)	-11,31		19,1
Печень и желчный пузырь	155–156	4,65 (41)	5,72 (25)	0,87 (0,45–1,69)	-1,07		18,7
Поджелудочная железа	157	13,33 (114)	13,47 (61)	1,00 (0,66–1,52)	-0,14		1,0
Легкое	162	59,16 (553)	49,19 (205)	1,17 (0,95–1,45)	9,97	16,8	
Кожа:							
меланома	172	19,76 (173)	18,34 (78)	1,12 (0,78–1,60)	1,42	7,2	
другой	173	103,04 (882)	93,73 (423)	1,11 (0,95–1,29)	9,31	9,0	
Молочная железа	174	159,94 (1422)	155,16 (649)	1,04 (0,91–1,17)	4,78	3,0	
Поражение шейки матки	180	15,45 (147)	11,56 (45)	1,31 (0,84–2,04)	3,89	25,2	
Эндометрий	182	19,42 (168)	29,56 (127)	0,66 (0,48–0,89)	-10,14		34,3
Яичник	183	22,10 (194)	33,27 (142)	0,67 (0,50–0,89)	-11,17		33,6
Мочевой пузырь и почки	188–189	17,64 (159)	20,25 (88)	0,87 (0,61–1,23)	-2,61		12,9
Центральная нервная система и гипофиз	191, 1943	5,73 (51)	6,95 (32)	0,76 (0,42–1,36)	-1,22		17,5
Щитовидная железа	193	2,42 (22)	2,28 (10)	1,02 (0,37–2,74)	0,14	5,8	
Локализация неизвестна	199	23,61 (212)	28,22 (122)	0,84 (0,63–1,13)	-4,61		16,3
Лимфатическая и кровеносная системы	200–208	31,90 (281)	43,18 (189)	0,74 (0,58–0,94)	-11,28		26,1
Другие виды рака:		37,25 (336)	38,95 (166)	0,96 (0,75–1,23)	1,49	4,1	
гинекологический	180, 182, 183	56,51 (503)	74,31 (312)	0,76 (0,63–0,91)	-17,80		24,0
любой рак	140–209	542,44 (4661)	566,09 (2341)	0,96 (0,90–1,03)	-23,65		4,2

Примечание. МКБ-8 – Международная классификация болезней 8-го пересмотра; ДИ – доверительный интервал.

емый внешний путь свертывания) и иммунным ответом, а не с первичным повышением уровня факторов коагуляции как таковых [20]. При этом прекращение приема эстрогенов лишает пациентку их важного протективного эффекта на уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой и иммунной систем [21]. Эти потенциальные преимущества превосходят риск тромбоза у здоровых женщин, а, по мнению экспертов ВОЗ, все современные методы контрацепции безопасны для использования во время пандемии COVID-19.

Влияют ли КОК на развитие онкологических заболеваний?

«Благодаря применению гормональной контрацепции в мире ежегодно предотвращается до 50 тыс. случаев онкологических заболеваний репродуктивной системы» (ВОЗ 2019 г.).

По данным наблюдательного когортного исследования по применению КОК Королевского колледжа врачей общей практики, включавшего более 1 млн женщин-лет за 44 года наблюдений, показано существенное снижение риска развития рака эндометрия (РЭ), рака яичников (РЯ) и колоректального рака у женщин, принимавших КОК. Отмечено небольшое повышение риска развития рака молочной железы (РМЖ) и цервикального рака, которое снижалось через 5 лет после прекращения приема КОК. Повышение риска развития рака легких обнаружено только среди курящих женщин (табл. 1) [22].

Продолжительное функционирование яичников в условиях блокады овуляции наполовину снижает частоту развития РЯ [23] и на 60% – РЭ. Причем риск развития рака половых органов прогрессивно снижается с увеличением продолжительности приема КОК [24, 25].

Есть данные о том, что прием КОК способствует снижению риска развития колоректального рака на 20% по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими КОК [26, 27]. Защитный эффект гормональной контрацепции сохраняется,

по данным многочисленных исследований, не менее 15 лет после прекращения приема препаратов. Кроме того, следует отметить значительное уменьшение риска внематочной беременности, частоты развития кист яичников.

Применение КОК сопровождается снижением риска возникновения злокачественных и доброкачественных опухолей яичников, причем «защитное действие» сохраняется в течение долгого времени после прекращения приема препарата [23]. В 1971 г. сделано предположение, что фактором риска для возникновения РЯ является «непрерывная овуляция». При этом социальные условия делают большинство овуляций бесполезными. Небольшая, но часто повторяющаяся повторная травматизация поверхностного эпителия яичников в результате овуляции с последующей репарацией эпителия на протяжении всего репродуктивного периода может стать фактором, предрасполагающим к развитию опухоли. В связи с тем, что при применении ОК происходит блокада овуляции, кажутся вполне логичными доказательства их профилактического действия в отношении развития РЯ.

Предотвращая процессы пролиферации и повторяющееся отторжение поверхностного слоя эндометрия, гормональные контрацептивы тем самым способствуют уменьшению частоты возникновения РЭ. Ряд зарубежных исследователей указывают на двукратное снижение заболеваемости РЭ среди женщин с длительностью контрацепции более 2 лет, что приводит к ежегодному снижению на 2000 госпитализаций, зарегистрированных по поводу этого заболевания в США [28].

Если относительно протективного эффекта КОК на развитие РЭ, РЯ и колоректального рака большинство исследований единогласны, то о влиянии КОК на развитие РМЖ данные крайне противоречивы и неоднозначны.

По некоторым данным, применение современных ОК не влияет на вероятность развития РМЖ [29].

По данным метаанализа 13 проспективных когортных исследований, не обнаружено повышения частоты развития РМЖ у пациенток, принимающих КОК [30].

Как известно, одним из основных факторов повышения риска развития РМЖ и РЯ является носительство гена *BRCA1* или *BRCA2*. В исследовании, проведенном у носителей *BRCA 1/2*, на фоне применения КОК отмечено существенное снижение частоты развития РЯ и не выявлено существенно-го изменения частоты развития РМЖ [31]. В другом исследовании среди носителей *BRCA 1/2* риск развития РМЖ повышался при использовании КОК более 5 лет [32].

По данным метаанализа исследований, проведенных с 1960 по 2010 г., в целом КОК не повышают риск развития РМЖ у молодых женщин до 25 лет и у женщин в пре- и пост-менопаузе, однако отмечено повышение риска среди женщин, принимавших КОК более 5 лет [33].

Детальный анализ литературы за 10 лет показывает, что частота возникновения рака шейки матки у женщин, применяющих КОК, не превышает таковой в популяции [34].

В последних работах исследователи подтверждают отсутствие взаимосвязи между приемом КОК и развитием рака шейки матки, а также приходят к выводу, что чем длительнее прием КОК, тем меньше вероятность развития РЭ и РЯ [35]. В системном обзоре литературы за 2000–2020 гг. по взаимосвязи применения КОК и развития цервикальной дисплазии/рака авторы не обнаружили четкой взаимосвязи между применением КОК и развитием диспластических процессов в случае контроля вируса папилломы человека (ВПЧ) [34]. Однако у женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией длительный прием КОК (более 5 лет) может увеличить риск развития карциномы *in situ* и инвазивной карциномы шейки матки. В связи с этим женщины, использующие КОК, обязательно должны проходить скрининг шейки матки. Кроме наличия ВПЧ-инфекции к факторам риска применения КОК для шейки матки относятся курение, возраст старше 50 лет, раннее начало половой жизни и большое число половых партнеров. При наличии этих факторов и приеме КОК риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии в несколько раз выше. Через 10 лет после отмены КОК риск снижается и возвращается к популяционному.

Миома матки

По данным ряда исследований, гормональные контрацептивы не оказывают значимого лечебного эффекта на миоматозные узлы, но в то же время не оказывают отрицательного влияния на ММ [36]. Кроме того, в ряде исследований показано положительное влияние применения КОК у пациенток с ММ, которое заключалось в снижении продолжительности и объема менструального кровотечения, а также повышении уровня гемоглобина [13, 37]. По данным G. Orsini и соавт., наблюдавших за пациентками с ММ, которые принимали современные КОК на протяжении 2 лет, показано отсутствие существенного изменения размера миоматозных узлов, а также статистически значимое снижение объема менструальной кровопотери и повышение уровня гемоглобина [38]. Кроме того, на рынке появился инновационный препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, имеющий в показаниях к применению не только контрацепцию, но и терапию обильных и/или длительных менструальных кровотечений. Согласно Российским клиническим рекомендациям у пациенток с ММ рекомендовано использование КОК для контрацепции и купирования симптомов. Данная группа препаратов эффективной снижает объем менструальной кровопотери, не оказывая влияния на рост узлов миомы [39, 40].

Влияние на фертильность

Гормональные контрацептивы, независимо от длительности и типа используемого препарата, не влияют на фертильность женщин и не вызывают бесплодия. По данным системного обзора 3 проспективных исследований, частота наступления беременности в течение 1-го года после отмены КОК составила от 79,4 до 95% [41].

Средний срок до наступления беременности составил 2,5–3 менструальных цикла после отмены КОК. Эти показатели сопоставимы с частотой наступления беременности у женщин, не использовавших контрацепцию или использовавших барьерные методы.

По данным ряда исследований, после прекращения приема современных КОК никаких задержек в наступлении беременности не наблюдается [42, 43]. Частота бесплодия у женщин, принимающих КОК, оказалась в сотни раз меньше, чем у сверстниц, имевших роды и аборт без использования контрацепции [44]. Нет никаких данных, указывающих на связь увеличения продолжительности приема КОК с уменьшением фертильности. Наоборот, ряд исследований свидетельствует о более высокой частоте наступления желанной беременности среди пациенток после продолжительного приема гормональной контрацепции [45–48].

Следует, кроме того, учесть, что контрацептивный эффект КОК обусловлен блокадой овуляции за счет подавления секреции рилизинг-гормонов и гонадотропинов. Этот эффект является обратимым [49].

Применение гормональной контрацепции способствует снижению риска первичного бесплодия (в особенности у молодых женщин) вне зависимости от продолжительности приема и дозы эстрогенов.

Кроме того, КОК помогают сохранить «банк яйцеклеток» для последующей желанной беременности. Функциональное состояние репродуктивной системы у женщины, принимающей КОК, нередко сравнивают с ранними сроками беременности, являющейся, как известно, физиологическим, а не патологическим процессом. Интересно отметить, что длительное использование КОК в течение интергенетического интервала и наличие желанного числа беременностей создает условия для функционирования репродуктивной системы, аналогичные таковым у женщин, никогда не предохранявшихся от беременности и имеющих 10–12 вскормленных грудью детей. Последний вариант репродукции мало приемлем для современной стадии развития общества, несмотря на то что считается наилучшим способом профилактики возникновения РЯ, РЭ и РМЖ.

По некоторым данным, благотворное действие гормональной контрацепции на репродуктивную систему усиливается по мере увеличения продолжительности ее применения, а защитный эффект препаратов выражен гораздо сильнее у сексуально активных женщин, начавших прием КОК в молодом возрасте [50].

В процессе приема КОК в яичниках продолжают физиологические процессы созревания фолликулов до стадии малых и больших зреющих. На фоне приема КОК часть зреющих фолликулов атрезируется, но часть, как правило, наиболее генетически полноценных, сохраняется до момента отмены препарата. Благодаря этому, по мнению J. Ford и соавт. [51], применение КОК предотвращает спонтанные аборт по причине анеуплоидии. Английские ученые из Бристолья в проспективном исследовании доказали, что пролонгированный прием ОК не влияет впоследствии на срок наступления запланированной беременности и уменьшает риск задержки развития плода [52]. Кроме того, все контрацептивы снижают риск возникновения внематочной

беременности, предотвращая овуляцию и/или зачатие, но среди пользователей КОК вероятность наступления вне-маточной беременности самая низкая: 0,005 на 1000 женщин-лет [53]. Эти показатели сравнимы с таковыми при вазэктомии и ниже, чем у женщин, применяющих в качестве контрацептивных методов презервативы, диафрагму, внутриматочную систему и перевязку маточных труб, а также ниже, чем у женщин, не использующих контрацепцию, – 2,6 на 100 женщин-лет [53].

На основании метаанализа, включившего исследования с 1985 по 2017 г., авторы пришли к однозначному выводу, что восстановление фертильности после прекращения контрацепции не зависело от использования противозачаточных средств, типа контрацепции, длительности применения и типа прогестерона [54].

Прибавка массы тела

На сегодняшний день нет никаких убедительных данных, доказывающих влияние применения КГК на увеличение массы тела. В Кокрановском обзоре 2014 г. проведен анализ 49 исследований. В 4 из них сравнивалось применение КОК с плацебо, а в остальных КОК сравнивались между собой. В заключении авторы пришли к выводу, что нет никаких данных, доказывающих влияние КГК различного состава на прибавку в массе тела [55].

Резюмируя сказанное, можно утверждать, что при правильном назначении в соответствии с показаниями и противопоказаниями КГК являются одновременно эффективным и безопасным методом контрацепции. В этой связи вполне правомерна точка зрения современных специалистов, ученых и клиницистов о возможности и необходимости приема КОК без перерывов так долго, как существует потребность в контрацепции (United States Agency for International Development, 2000). Тщательный сбор анамнеза и грамотное консультирование являются первостепенными задачами врача для удачного решения данного вопроса.

Длительный прием современных КОК способствует целому ряду положительных неконтрацептивных эффектов, благоприятно сказывающихся на здоровье женщины. В связи с этим грамотное применение контрацепции и обучение врачей и населения контрацепции является актуальным и единственно правильным решением, сохраняющим здоровье семей.

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 of interest.

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. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, population Division Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. 2019.
2. Медицинские критерии приемлемости контрацепции. ВОЗ, 2015. Режим доступа: <http://bono-esse.ru/blizzard/Gyn/Contracep/MECmerged.pdf>. Ссылка активна на 15.01.2023 [World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd ed. Geneva: WHO, 2015. Available at: <http://bono-esse.ru/blizzard/Gyn/Contracep/MECmerged.pdf>. Accessed: 15.01.2023 (in Russian)].
3. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., и др. Новые национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (2022): вклад в охрану репродуктивного здоровья женщин. *Акушерство и гинекология*. 2022;10(4):53-60 [Prilepskaia VN, Mezhevitinova EA, Nazarova NM, et al. Noveyatsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratshepsii (2022): vklad v okhranu reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;10(4):53-60 (in Russian)].
4. Российское общество акушеров-гинекологов; Российское общество по контрацепции. Национальные критерии приемлемости контрацепции 2023 [Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; Rossijskoe obshchestvo po kontratshepsii. Nacional'nye kriterii priemlemosti kontratshepsii 2023 (in Russian)].
5. Pymar HC, Creinin MD. The risks of oral contraceptive pills. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):305-12.
6. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298. DOI:10.1136/bmj.f5298
7. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. DOI:10.1136/bmj.b2890
8. Dinger J, Minh TD, Moehner S, et al. The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(S1):S214-5.
9. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-54. DOI:10.1016/j.contraception.2006.12.019
10. Frizzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
11. 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
12. Kluff 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.
13. Orsini G, Laticchia L, Fanelli M. Low-dose combination oral contraceptives use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Ginecol*. 2002;54(3):253-61.
14. Greydanus D, Patel D, Rimsza M. Contraception in the Adolescent: An update. *Pediatrics*. 2001;107(3):156-68.
15. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014;89(4):253-63.
16. Campbell B. Thrombosis, phlebitis and varicose veins. *BMJ*. 1996;312(7025):198-9.
17. Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*. 2016;94(3):275-9. DOI:10.1016/j.contraception.2015.03.010
18. Jukkola TM, Makivaa LA, Luukkaala T, et al. The effects of parity, oral contraceptive use and hormonal replacement therapy on the incidence of varicose veins. *J Obstet Gynecol*. 2006;26(5):448-51.

19. Zhang L, Zetter MA, Guerra EC, et al. ACE2 in the second act of COVID-19 syndrome: peptide dysregulation and possible correction with oestrogen. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(2):e12935.
20. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., и др. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(4):306-17 [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, et al. COVID-19, hemostasis disorders and risk of thrombotic complications. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):306-17 (in Russian)].
21. Cagnacci A, Londero AP, Xhoili A. COVID-19 and hormonal contraception. *Case Rep Womens Health*. 2022;34:e00389.
22. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):580.e1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.002
23. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
24. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.
25. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer*. 2006;95(3):385-9.
26. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(5):489-98.
27. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2001;84(5):722-7.
28. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, et al. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet*. 1994;344(8934):1390-4.
29. Folger SG, Marchbanks PA, McDonald JA, et al. Risk of breast cancer associated with short-term use of oral contraceptives. *Cancer Causes Control*. 2007;18(2):189-98.
30. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(6):402-14. DOI:10.3109/13625187.2012.715357
31. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2275-84. DOI:10.1016/j.ejca.2010.04.018
32. Park J, Huang D, Chang YJ, et al. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis*. 2022;43(3):231-42.
33. Kanadys W, Baranska A, Malm V, et al. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4638.
34. Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, et al. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception*. 2022;107:1-9.
35. Lech MM, Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006;11(3):162-8.
36. Moroni RM, Martins WP, Dias SV, et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(3):145-52.
37. Burkman RT. Oral Contraceptives: Current Status. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(1):62-72.
38. Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. Low-dose combination oral contraceptive use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Ginecol*. 2002;54(3):253-61.
39. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100-7.
40. Mas A, Tarazona M, Dasí Carrasco J, et al. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J W Helth*. 2017;9:607-17. DOI:10.2147/IJWH.S138982
41. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, et al. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception*. 2011;84(5):465-77.
42. Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, Constantine G. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1654-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.02.122
43. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):616-22. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181b46f54
44. Harlap et al. Family planning from Encyclopedia of Sociology, 1991.
45. Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, et al. Pre-gravid oral contraceptive use and time to pregnancy: a Danish prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1398-405.
46. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):616-22.
47. Farrow A, Hull MGR, Northstone K, et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2754-61.
48. Wiegatz I, Mittmann K, Dietrich H, et al. Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1812-9.
49. Shulman LP, Westhoff CL. Return to fertility after use of reversible contraception. *Dialogues in Contraception*. 2006;10:1-3.
50. Vogt C, Schaefer M. Disparities in knowledge and interest about benefits and risks of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(3):183-93. DOI:10.3109/13625187.2011.561938
51. Ford JH, MacCormac L. Pregnancy and lifestyle study: the long-term use of the contraceptive pill and the risk of age-related miscarriage. *Hum Reprod*. 1995;10(6):1397-402. DOI:10.1093/humrep/10.6.1397
52. Farrow A, Hull MGR, Northstone K, et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2754-61. DOI:10.1093/humrep/17.10.2754
53. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(Suppl. 4):S5-22. DOI:10.1016/j.ajog.2004.01.061
54. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med*. 2018;3:9. DOI:10.1186/s40834-018-0064-y
55. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003987.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Нейропротективные свойства эстетрола в составе комбинированных оральных контрацептивов

М.Р. Оразов[✉], В.В. Ермаков, Д.С. Новгинов

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

Аннотация

Одним из наиболее эффективных методов контрацепции являются комбинированные гормональные контрацептивы, обладающие помимо основного своего действия согласно действующей инструкции рядом сопутствующих положительных эффектов, оказываемых на женский организм, – неконтрацептивными эффектами. К ним можно отнести хорошо предсказуемый и контролируемый «менструальный цикл» (менструальноподобную реакцию), антиандрогенный, антианемический эффект за счет снижения объема менструальной кровопотери, уменьшение выраженности дисменореи, предменструального синдрома, снижение риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности, ряда доброкачественных и злокачественных опухолей репродуктивной системы. Сюда же можно отнести и влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на центральную нервную систему, причем зачастую под этим подразумевается не только действие КОК на гипоталамо-гипофизарные структуры, регулирующие уровень половых гормонов, но и влияние их на психоэмоциональное здоровье женщин. Длительное время основным эстрогеновым компонентом КОК оставался этинилэстрадиол, механизмы влияния которого на нервную систему хоть и не были изучены исчерпывающе, но при этом оставались довольно схожими вне зависимости от гестагенного компонента, при этом влияние это не всегда было строго положительным: прием контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, может приводить к повышению эмоциональной лабильности, тревожности и депрессивных расстройств. Данные свойства не могли не оставаться незамеченными, подталкивая исследователей к поиску нового эстрогена, лишённого указанных нежелательных явлений. Таковым оказался давно известный, но незаслуженно «забытый» эстетрол. Результаты многочисленных исследований отмечают выраженный нейропротективный эффект последнего, что может не только помочь повысить удовлетворенность пациенток гормональными контрацептивами и, соответственно, приверженность их приему, но и открывает широкие возможности для использования данного препарата за пределами гинекологической практики.

Ключевые слова: эстетрол, гормональная контрацепция, нейропротекция

Для цитирования: Оразов М.Р., Ермаков В.В., Новгинов Д.С. Нейропротективные свойства эстетрола в составе комбинированных оральных контрацептивов. Гинекология. 2023;25(2):258–261. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202052

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Neuroprotective effects of estetrol in combined oral contraceptives: A review

Mekan R. Orazov[✉], Vasily V. Ermakov, Dmitrii S. Novginov

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

Abstract

One of the most effective contraception methods is combined hormonal contraceptives. According to the current prescribing information, in addition to their primary effect, they have several concomitant positive effects on the female body – non-contraceptive effects. These include a well-predictable and controlled "menstrual cycle" (menstrual-like reaction), anti-androgenic effect, anti-anemic effect due to reduced menstrual blood loss, reducing the severity of dysmenorrhea and premenstrual syndrome, reducing the risk of pelvic inflammatory diseases, ectopic pregnancy, and some benign and malignant tumors of the reproductive system. Combined oral contraceptives (COCs) also have effects on the central nervous system, hypothalamic-pituitary structures that regulate sex hormones, and the psycho-emotional health of women. For a long time, the main estrogen component of COCs remained ethinylestradiol. Although not well-studied, its mechanisms of action on the nervous system are similar, regardless of the progestogen component. However, the effect was not entirely positive: taking contraceptives containing ethinylestradiol can lead to increased emotional lability, anxiety, and depressive disorders. It drives researchers to search for new estrogen without these adverse properties. Such is the long-known but overlooked estetrol. Numerous studies indicate a pronounced neuroprotective effect of estetrol, which can increase patients' satisfaction with hormonal contraceptives and their compliance. It also opens up great opportunities for the use of this drug beyond gynecological practice.

Keywords: estetrol, hormonal contraception, neuroprotection

For citation: Orazov MR, Ermakov VV, Novginov DS. Neuroprotective effects of estetrol in combined oral contraceptives: A review. Gynecology. 2023;25(2):258–261. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202052

Гормональные, а именно комбинированные, оральные контрацептивы (КОК) – одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов в практике акушера-гинеколога. Основное показание к их назначению – контрацепция, эффективность которой при правильном приеме

неоднократно подтверждена множеством исследований и метаанализов, но с учетом особенностей современной жизни, состояния здоровья женщин, а также благодаря постоянному научному поиску все более важную роль играют и неконтрацептивные эффекты КОК. К ним относят умень-

Информация об авторах / Information about the authors

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

Ермаков Василий Владимирович – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ermakov_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Новгинов Дмитрий Сергеевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии. E-mail: novginov_ds@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-7184-8469

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

Vasily V. Ermakov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ermakov_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Dmitrii S. Novginov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: novginov_ds@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-7184-8469

шение проявлений гиперандрогении (себорея, гирсутизм, акне), уменьшение объема менструальной кровопотери и степени тяжести дисменореи, снижение риска рака тела матки и рака яичников, а также многие другие [1, 2]. Известно, что за значительную часть данных эффектов отвечает прогестинный компонент, в то время как роль эстрогеновой составляющей (в подавляющем большинстве КОК представленной этинилэстрадиолом – ЭЭ) в основном сводилась к поддержанию пролиферации эндометрия и, соответственно, контролю цикла.

На заре использования гормональной контрацепции в 60-х годах прошлого века концентрация ЭЭ в КОК составляла 100 мкг, что становилось причиной множества побочных эффектов. Наиболее опасные из них – тромботические осложнения – в сочетании с прочими побочными явлениями на долгие годы вселили опасение в женщин, выбирающих тот или иной метод контрацепции, и привели к существующей до настоящего времени гормонофобии, искоренить которую, к сожалению, пока не удастся. Позднее на основе накопленных данных об эффективности и безопасности, концентрацию ЭЭ удалось снизить до 20–30 мкг, что, однако, не позволило полностью лишить КОК свойственных им, пусть и в гораздо меньшей степени в сравнении с изначальной частотой, возможных осложнений, нежелательных явлений (НЯ) и ограничений к применению. Перечисленное подтолкнуло фармацевтические компании к дальнейшему поиску и, как следствие, к производству оральных контрацептивов с натуральными эстрогенами. Однако и они, несмотря на лучшую переносимость и более высокие уровни безопасности, не смогли в полной мере удовлетворить ни акушеров-гинекологов, ни потребителей контрацептивов, так как по сути своей содержали пусть и модифицированный, но все тот же эстрадиол.

Более 12 лет прошло с момента выпуска предыдущего КОК с натуральным эстрогеном, однако исследования не стоят на месте, фармацевтические компании в тесном сотрудничестве с акушерами-гинекологами постоянно стремятся не только уменьшить число побочных эффектов, но и добавить эффекты положительные, с учетом как запросов женщин, так и условий окружающей среды и современного ритма жизни, а это уже требует совершенно иного подхода и, как следствие, совершенно иного состава КОК. Результатом таких поисков стала разработка нового препарата, содержащего уже хорошо изученный и распространенный в КОК гестаген дроспиренон, а также впервые используемый в оральных контрацептивах эстроген эстетрол.

Эстетрол (Е4) – натуральный эстроген, описанный в 1965 г., впервые выделен из мочи беременных женщин и новорожденных детей. Он является уникальным эстрогенным стероидным гормоном с четырьмя гидроксильными группами, вырабатывается исключительно печенью плода и, соответственно, определяется в крови женщин только во время беременности. Потребовалось почти 20 лет, чтобы понять, что этот эстроген является настоящим сокровищем как для использования в составе КОК, так и для менопаузальной гормональной терапии. В 2021 г. контрацептив с Е4 одобрен двумя самыми авторитетными организациями – Европейским медицинским агентством и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Получены данные о меньшем по сравнению с прочими используемыми в клинической практике эстрогенами влиянии Е4 на углеводный обмен и свертывающую систему крови, о лучшем заживлении ран при местном использовании. Его эффекты обусловлены не только свойственной всем эстрогенам активностью, но и уникальным селективным действием на мембранные и ядерные эстрогеновые рецепторы, что проявляется прежде всего в тканях

молочной железы. Е4 способен подавлять пролиферативную активность эстрадиола, снижая вероятность развития рака молочной железы, а по результатам ряда исследований, Е4 может использоваться в лечении антиэстроген-резистентного рака, приводя к уменьшению размеров опухоли. Это значительно повышает профиль безопасности препаратов, содержащих Е4, радикально отличая его от предыдущих поколений эстрогенов [3, 4].

Одним из важных направлений в изучении влияния КОК на организм является их *непосредственное действие на центральную нервную систему (ЦНС) и психоэмоциональную сферу женщин*. Известно, что гормональные контрацептивы, содержащие ЭЭ, обладают рядом НЯ. Так, эмоциональная лабильность при приеме КОК с ЭЭ отмечается с частотой $\geq 1/100$ – $< 1/10$, а повышенная тревожность, депрессия – с частотой $\geq 1/1000$ – $< 1/100$, что в условиях современного ритма жизни и повышенного уровня стресса для многих женщин может стать важным фактором, определяющим выбор того или иного метода контрацепции [5, 6]. *Вот почему эстрогеновый компонент КОК нового поколения должен был не только иметь значительно меньшую вероятность развития данных эффектов, но и оказывать протективное действие*, помогая женщинам поддерживать стабильное психоэмоциональное состояние и работоспособность на высоком уровне. На эту роль подошел упомянутый ранее Е4, продемонстрировавший в ряде исследований убедительные нейропротективные свойства, при этом часть этих свойств присуща всем эстрогенам, а часть характерна только для Е4, что позволяет назвать данный гормон *поистине уникальным* [5].

Нейропротекторные свойства эстрогенов могут реализовываться различными путями, например, через активацию ядерных эстрогеновых рецепторов половые стероиды влияют на лимбическую систему, ответственную за эмоции и поведение, вызывая модуляцию транскрипции нейротрофинов и их рецепторов (BDNF – нейротрофический фактор мозгового происхождения, NGF – фактор роста нервов); нейротрофины в свою очередь могут активировать эстрогеновые рецепторы в отсутствие эстрогенов. Регуляция морфологии и экспрессии глиальных клеток приводит к снижению активации нуклеарного фактора каппа-би в глиальных клетках, который регулирует многие провоспалительные гены [6].

Эстрогены могут оказывать негеномные, так называемые «быстрые», эффекты, связываясь с мембранными эстрогеновыми рецепторами. За счет этого активируется фосфолипаза, снижается перевозбуждение, уменьшается оксидативный стресс в нейронах. Негеномные эффекты эстрогенов затрагивают механизмы нейротрансмиссии: изменение концентрации и доступности таких нейромедиаторов, как серотонин и норадреналин. Эстрогены способствуют вытеснению триптофана из связанного состояния с альбумином плазмы, усилению синтеза и транспорта серотонина. Полагают, что модуляция эстрогенами серотонинергического и адренергического тонуса определяет положительное влияние терапии эстрогенами на настроение и поведение женщин. Эстрогены увеличивают транспорт глюкозы в головной мозг (ГМ) и усиливают ее метаболизм, что, соответственно, улучшает трофику и функционирование нейронов [6].

Также эстрогены могут увеличивать способность астроцита поглощать глутамат и подобным образом предотвращать опосредованную токсичностью глутамата потерю нейронов [7, 8]. Эстрогены играют важную роль в подавлении нейровоспаления [9] и активации путей ERK, которые необходимы для поддержания морфологии нейронов [10].

Недавние исследования доказали, что нейропротекторные эффекты эстрогенов также зависят от их выраженных

антиоксидантных свойств и положительно коррелируют с количеством фенольных фрагментов в их структуре. Наличие свободной фенольной группы ОН крайне важно для защиты от окислительного стресса [11]. Наибольшее количество свободных фенольных групп ОН среди эстрогенов – в Е4, что свидетельствует о его сильных антиоксидантных эффектах. Поглощение свободных радикалов эстрогенами – одно из их негеномных (эстроген-рецептор-независимых) механизмов цитопротекции. Эта активность связана с присутствием фенольного кольца в структуре этих молекул, что позволяет относить их к фенольным антиоксидантам. Считается, что прямое поглощение кислорода эстрогенами вызывает прерывание свободнорадикальных цепных реакций, таких как перекисное окисление липидов, и предотвращает окислительное повреждение свободными радикалами биологических макромолекул, таких как ДНК и белки.

В нескольких исследованиях изучена роль митохондрий в качестве основной мишени для эстроген-опосредованных путей [12–16]. Эстрогены могут увеличивать аэробный гликолиз, генерируя аденозинтрифосфат вместе с увеличением толерантности к нагрузке Ca^{2+} , что обеспечивает антиоксидантную защиту [17]. Активация рецептора эстрогена обеспечивает нейропротекцию, в частности через транскрипционные механизмы, влияющие на апоптотический каскад, уменьшая гибель клеток. Другой механизм эстроген-опосредованной нейропротекции может быть связан с прямой активацией путей с участием MAP-киназы ERK [18].

Интересны данные недавнего исследования влияния Е4 на гипоксически-ишемические изменения в ГМ новорожденных крыс. Исследование *in vitro*, проведенное на культуре клеток гиппокампа, заключалось в предварительной обработке клеток Е4 в комбинациях с эстрадиолом и прогестероном или без них и последующей обработке клеток пероксидом водорода. В исследуемой группе выявлены значительное снижение активности лактатдегидрогеназы – маркера клеточной деструкции, а также значимо более высокая выживаемость клеток [19]. Микроскопическое исследование срезов ГМ детенышей крыс после перенесенного индуцированного гипоксического стресса показало значимо большее количество интактных клеток ГМ в группах, предварительно получивших Е4 в комбинации с эстрадиолом (Е2) и/или прогестероном или без них.

Для оценки потерь серого вещества использовали окрашивание MAP-2 (белок, ассоциированный с микротрубочками 2). Расчеты показали, что соотношение положительно окрашенной MAP-2 области было значительно повышено у животных, предварительно получивших Е4, по сравнению с контрольными группами, а после постгипоксического лечения различными комбинациями половых стероидов положительное соотношение площадей MAP-2 было значительно выше по сравнению с группой, не получавшей такого лечения [5].

В качестве маркера повреждения глиальных клеток в клинической диагностике используют глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – основной структурный белок астроцитов ЦНС. Он поддерживает форму клеток, участвует в регуляции их пролиферации, синаптической пластичности, а также в работе гематоэнцефалического барьера. Предварительное введение комбинации Е4 с прогестероном (Р4) и/или эстрадиолом приводило к значительному снижению уровня концентрации GFAP по сравнению с группой контроля.

В этом же исследовании изучали маркеры нейро- и ангиогенеза. Уровни даблкортина (DCX – белок, ассоциированный с микротрубочками, экспрессируемый незрелыми нейронами) и фактора роста эндотелия сосудов оказывались достоверно выше в образцах из групп, предварительно получивших Е4 в

сочетании с Е2/Р4 или без них, при этом в зависимости от комбинаций и дозировок в различных зонах мозга концентрация указанных маркеров различалась, но всегда оказывалась выше в сравнении с контрольной группой, не получавшей названных стероидов [19].

В этом исследовании также продемонстрировано положительное влияние Е4 на миелинизацию с помощью окрашивания основного белка миелина (MBP), составляющего до 50% всей массы миелина в ЦНС. Так, в мозге детенышей крыс, предварительно получавших Е4 и затем подвергнутых индуцированной гипоксии, а после получавших Е4 в любой из исследуемых комбинаций и дозировок, исследования обнаружили положительную корреляцию между отношением MBP-окрашенной области и весом мозга в одной из исследуемых групп [19].

Одно из наиболее интересных направлений в изучении свойств Е4 – потенциальная его способность снижать риски развития деменции, в том числе болезни Альцгеймера (БА). БА развивается у женщин в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, и большинство исследователей сходятся во мнении, что снижение уровня эстрогенов в перименопаузе вносит значительный вклад в патогенез этого заболевания у женщин.

Лидирующую роль в развитии БА играют нарушения со стороны нейротрансмиттеров, особенно холинергическая дисфункция, тогда как эстрогены способны повышать уровень ацетилхолина. Еще один фактор развития деменции – сосудистый компонент, так как локальная сосудистая недостаточность отмечается у 50% больных с БА. Безусловно, атеросклеротическое поражение сосудов ГМ ухудшает течение этого заболевания, в то время как доказанное антиатеросклеротическое действие эстрогенов в сочетании с их способностью снижать риск артериальной гипертензии способно положительно повлиять на сохранение когнитивных функций [6].

Доказано и влияние Е4 на сосудистую стенку, заключающееся в предотвращении гиперплазии неинтимы, являющейся одним из факторов развития ишемии в тканях за счет утолщения стенок артерий и, как следствие, сужения их просвета [20].

Не следует забывать и о влиянии изменений в свертывающей системе крови на когнитивные функции и работу ЦНС в целом. Гиперкоагуляция, вызванная различными причинами, может привести к образованию микротромбов в сосудах ГМ и, соответственно, к нарушениям когнитивной функции. В ряде исследований, проведенных на кастрированных самках мышей, продемонстрировано выраженное ангиопротективное действие Е4. В одном из них мышам после овариэктомии в яремную вену вводился раствор, содержащий 0,4 мг/кг коллагена и 60 мкг/кг адреналина, в результате чего все мыши из контрольной группы погибли, а в группе, получавшей Е4, из 10 мышей 4 выжили, при этом по данным патоморфологического исследования у всех умерших мышей отмечена окклюзионная тромбоэмболия крупных сосудов, в то время как у выживших тромбы локализовались в мелких сосудах и не носили окклюзионный характер [21].

В другом исследовании оценивали массу тромба у кастрированных мышей после хирургической окклюзии нижней поллой вены. У мышей из контрольной группы после полной окклюзии средняя масса тромба составляла около 6,1 мг против 2,3 мг в группе, получавшей Е4, при частичной окклюзии – 4,2 и 0,7 мг соответственно [22].

Заключение

Таким образом, накопленные к настоящему времени знания позволяют судить о перспективности использования Е4 не только как компонента эффективного контрацептивного

средства нового поколения, обладающего высоким профилем безопасности и одновременно лишенного значительной части НЯ, присущих ЭЭ/эстрадиола валерату, но и как средства, обладающего выраженным нейропротективным действием. Кроме того, положительное влияние на ментальную стабильность может оказывать не только действие Е4 на молекулярно-биологическом уровне, но и информированность пациенток о заведомо благоприятном профиле безопасности используемого КОК. Зачастую неуверенность женщины в эффективности и безопасности используемого контрацептивного средства может стать триггером тревожно-фобических расстройств, что может не только привести к ментальному дистрессу, значительно ухудшающему качество жизни женщин, но и стать причиной отказа от использования КОК, что в свою очередь запустит порочный круг – отсутствие подходящего метода контрацепции однозначно негативно будет сказываться на эмоциональном состоянии пациенток. Следовательно, уверенность женщины в высокой эффективности контрацептива, ее осведомленность о высоком профиле безопасности, сводящем к минимуму вероятность НЯ и побочных явлений, не только станет основой приверженности данному методу контрацепции, но и позволит жить полной жизнью без необходимости делать выбор между эффективностью и безопасностью. Перечисленное выше в условиях постоянно возрастающего количества стрессовых факторов и ускорения ритма современной жизни может стать значительным подспорьем в вопросе сохранения эмоционального и физического благополучия женщин.

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. Porcu P, Serra M, Concas A. The brain as a target of hormonal contraceptives: Evidence from animal studies. *Front Neuroendocrinol.* 2019;55:100799. DOI:10.1016/j.yfrne.2019.100799
2. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41-7. DOI:10.5812/ijem.4158
3. 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

4. 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.
5. Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Use of estetrol with other steroids for attenuation of neonatal hypoxic-ischemic brain injury: to combine or not to combine? *Oncotarget.* 2016;7(23):33722-43. DOI:10.18632/oncotarget.9591
6. Сметник П.В., Ильина Э.М. Эстрогены и центральная нервная система. *Фарматека.* 2013;3:8-9 [Smetnik VP, Il'ina EM. Estrogens and bone tissue. *Farmateka.* 2013;3:8-9 (in Russian)].
7. Arevalo MA, Santos-Galindo M, Bellini M, et al. Actions of estrogens on glial cells: implications for neuroprotection. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(10):1106-12. DOI:10.1016/j.bbagen.2009
8. Dhandapani KM, Brann DW. Role of astrocytes in estrogen-mediated neuroprotection. *Exp Gerontol.* 2007;42:70-5. DOI:10.1016/j.exger.2006.06.032
9. Vegeto E, Benedusi V, Maggi A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29:507-19. DOI:10.1016/j.yfrne.2008.04.001
10. Miñano A, Xifró X, Pérez V, et al. Estradiol facilitates neurite maintenance by a Src/Ras/ERK signalling pathway. *Mol Cell Neurosci.* 2008;39:143-51. DOI:10.1016/j.mcn.2008.06.001
11. Prokai L, Prokai-Tatrai K, Perje'si P, Simpkins JW. Mechanistic Insights into the Direct Antioxidant Effects of Estrogens. *Drug Dev Res.* 2006;66(2):118-25. DOI:10.1002/ddr.20050
12. Nilsen J, Brinton RD. Mitochondria as therapeutic targets of estrogen action in the central nervous system. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disorders.* 2004;3:297-313. DOI:10.2174/1568007043337193
13. Nilsen J, Chen S, Irwin RW, et al. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptosis via regulation of mitochondrial proteins and function. *BMC Neurosci.* 2006;7-74. DOI:10.1186/1471-2202-7-74
14. Nilsen J, Irwin RW, Gallaher TK, Brinton RD. Estradiol in vivo regulation of brain mitochondrial proteome. *J Neurosci.* 2007;27:14069-77. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4391-07.2007
15. Brinton RD. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci.* 2008;31(10):529-37. DOI:10.1016/j.tins.2008.07.003
16. Irwin RW, Yao J, Hamilton RT, et al. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology.* 2008;149:3167-75. DOI:10.1210/en.2007-1227
17. Brinton RD. Estrogen regulation of glucose metabolism and mitochondrial function: therapeutic implications for prevention of Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(13-14):1504-11. DOI:10.1016/j.addr.2008.06.003
18. Wade CB, Dorsa DM. Estrogen activation of cyclic adenosine 5' monophosphate response element-mediated transcription requires the extracellularly regulated kinase/mitogen-activated protein kinase pathway. *Endocrinology.* 2003;144(3):832-8. DOI:10.1210/en.2002-220899
19. Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Estrogen receptors and estetrol-dependent neuroprotective actions: a pilot study. *J Endocrinol.* 2017;232(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-16-0434
20. 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;117:770-8.
21. Valéra MC, Noirrit-Eclassan 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
22. Geddings J, Aleman MM, Wolberg A, et al. Strengths and weaknesses of a new mouse model of thrombosis induced by inferior vena cava stenosis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12:571-3.

Статья поступила в редакцию /

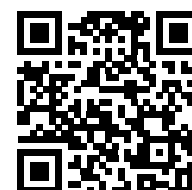
The article received:

23.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Опыт применения комбинированного препарата железа и фолиевой кислоты для коррекции латентного дефицита железа в клинической практике акушера-гинеколога

Т.П. Зефирова^{✉1}, Р.Р. Мухаметова², А.Т. Хаертдинов^{2,3}, Э.М. Гарипова⁴

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

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ГАОУЗ «Камский детский медицинский центр», Набережные Челны, Россия;

⁴ООО «Лечебный диагностический центр «Казанская клиника», Казань, Россия

Аннотация

Железодefицитная анемия (ЖДА) широко распространена среди женского населения. Особо уязвимую группу составляют беременные женщины, так как существующие запасы железа являются неадекватными, и во время беременности резко увеличивается потребность в железе для формирования плаценты и роста плода; как следствие возникает дисбаланс между поступлением и потреблением данного микроэлемента. ЖДА увеличивает риски различных осложнений гестации икратно повышает материнскую смертность. Отмечают увеличение частоты преждевременных родов, угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, слабости родовой деятельности, задержки развития плода, гипоксии плода, низкой массы тела новорожденного при рождении, объема патологической кровопотери в родах и в раннем послеродовом периоде. В то же время развитие данных патологических состояний можно предупредить, выполняя современные протоколы прегравидарной подготовки и ведения беременности. Профилактика ЖДА включает использование различных препаратов железа, а также новых комбинаций, в частности комбинации 80 мг элементарного железа и 350 мкг фолиевой кислоты. В статье мы описываем клинические случаи, демонстрирующие рациональный профилактический подход, который препятствует развитию анемии и способствует благополучным перинатальным исходам для матери и плода.

Ключевые слова: анемия беременных, сульфат железа, фолиевая кислота, ферритин

Для цитирования: Зефирова Т.П., Мухаметова Р.Р., Хаертдинов А.Т., Гарипова Э.М. Опыт применения комбинированного препарата железа и фолиевой кислоты для коррекции латентного дефицита железа в клинической практике акушера-гинеколога. Гинекология. 2023;25(2):262–266. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202223
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Experience of the combined use of iron and folic acid preparations for the correction of latent iron deficiency in the clinical practice of an obstetrician-gynecologist. Clinical case

Tatiana P. Zefirova^{✉1}, Renata R. Mukhametova², Albert T. Khaertdinov^{2,3}, Enzhe M. Garipova⁴

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

²Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³Kama Children's Medical Center, Naberezhnye Chelny, Russia;

⁴Medical Diagnostic Center "Kazan Clinic", Kazan, Russia

Abstract

Iron deficiency anemia is widespread among the female population. Pregnant women are a particularly vulnerable group, because the existing iron reserves are inadequate, and during pregnancy the need for iron for the formation of the placenta and fetal growth increases sharply, as a result, there is an imbalance between the intake and consumption of this trace element. Anemia increases the risks of various complications of gestation and multiplies maternal mortality. Note an increase in the frequency of premature childbirth, the threat of termination of pregnancy, placental insufficiency, weakness of labor, fetal development delay, fetal hypoxia, low birth weight of the newborn, the volume of pathological blood loss during childbirth and in the early postpartum period. At the same time, the development of these pathological conditions can be prevented by following modern protocols of pre-pregnancy preparation and pregnancy management. Prevention of anemia includes the use of various iron preparations, as well as new combinations, in particular a combination of 80 mg of elemental iron and 350 mcg of folic acid. In the article, we describe clinical cases demonstrating a rational preventive approach that prevents the development of clinical anemia and promotes safe perinatal outcomes for mother and fetus.

Keywords: anemia of pregnant women, iron sulfate, folic acid, ferritin

For citation: Zefirova TP, Mukhametova RR, Khaertdinov AT, Garipova EM. Experience of the combined use of iron and folic acid preparations for the correction of latent iron deficiency in the clinical practice of an obstetrician-gynecologist. Clinical case. Gynecology. 2023;25(2):262–266. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202223

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Зефирова Татьяна Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО.
E-mail: tzefirova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6785-6063

Мухаметова Рената Рузалевна – врач – акушер-гинеколог акушерского отд-ния медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ.
ORCID: 0000-0002-7599-7998

[✉]Tatiana P. Zefirova – D. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
E-mail: tzefirova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6785-6063

Renata R. Mukhametova – Obstetrician-Gynecologist, Kazan Federal University.
ORCID: 0000-0002-7599-7998

Железодефицитная анемия (ЖДА) признана одним из самых частых заболеваний человека. Известно, что у женщин эта патология встречается значительно чаще, чем у мужчин. Так, в Европе она затрагивает около 40–55% женского населения всех возрастных групп. Глобальная цель, обозначенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), заключается в снижении распространенности ЖДА у женщин репродуктивного возраста на 50%. Ее планируется достигнуть к 2025 г. В настоящее время сформулированы стратегические принципы, направленные на профилактику данного заболевания у женщин в близко- и долгосрочной перспективе в странах со средним и низким доходом. В числе основных – доступ к медицинским услугам, доступность контрацептивов, качественное питание, увеличение интервала между родами, длительная лактация и использование препаратов железа у беременных женщин [1]. Безусловно, важной является и другая инициатива ВОЗ, выдвинутая в 2016 г. Она предписывает всем женщинам со стабильным менструальным циклом принимать препараты, содержащие железо, в дозе 30–60 мг в день в течение 3 мес в году, если распространенность ЖДА в стране превышает 40% [2].

Одной из самых уязвимых категорий являются беременные женщины. Частота ЖДА у них может составлять 30–40%. Причем данный показатель возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимальных цифр к III триместру. До настоящего времени остается неясной частота недостаточности железа. Есть данные, что она может достигать уровня 70% на территориях, где распространенность ЖДА превосходит 40% [3].

Мы провели анализ показателей сывороточного ферритина – основного маркера тканевого дефицита железа, у 96 беременных, жительниц крупного промышленного города, не имеющих клинических и лабораторных признаков ЖДА. Все пациентки имели сроки гестации 8–12 нед. Средний показатель гемоглобина у них составил $126,3 \pm 3,2$ [124; 128] г/л. Оказалось, что средний уровень сывороточного ферритина при этом равнялся $24,6 \pm 9,3$ [11; 38] мкг/л – значительно ниже минимально нормального показателя в 30 мкг/л. При этом у 45% пациенток – уровень сывороточного ферритина ниже 20 мкг/л, а у 21% беременных женщин он оказался ниже 15 мкг/л, т.е. мы обнаружили недостаточность железа у 61% беременных раннего срока.

Одной из основных причин такой распространенности патологии может быть недостаточное потребление железа с пищей. Об этом свидетельствуют данные ряда исследований, выполненных в 14 странах Европы. Оказалось, что подавляющее большинство женщин репродуктивного возраста (от 60 до 100%) не получают достаточного количества алиментарного железа [4].

ЖДА – одна из ключевых причин перинатальных осложнений и материнских потерь во всем мире. В 2019 г. опубликованы результаты анализа 117 исследований, описывающих 4 127 430 случаев беременности. Оказалось, что ЖДА у женщины увеличивает риск низкой массы тела плода при рождении в 1,65 раза, риск преждевременных родов – в 2,11 раза, перинатальную смертность в – 3,01 раза, мертворождения – в 1,95 раза, частоту послеродовых кро-

вотечений в 2–3 раза. При этом материнская смертность возрастает в среднем в 3,2 раза [5]. Также имеются данные из 115 стран, основанные на анализе 60 799 случаев материнской смертности. Они указывают на то, что существует линейное увеличение риска смертности на 29% на каждые 10 г/л снижения уровня гемоглобина у матери [6].

Влияние ЖДА не исчерпывается ее негативным действием на здоровье женщины. Оно распространяется и на плод, меняя динамику его роста и развития, отражаясь в долгосрочной перспективе постнатального периода, детства и юности. Более того, нарушения могут формироваться еще до наступления беременности, причем даже тогда, когда у будущей матери имеет место не клинически манифестировавшая ЖДА, а только латентный дефицит железа. Установлено, что в таких случаях снижается качество яйцеклетки, и это обусловлено митохондриальной дисфункцией, связанной с ферментативной недостаточностью в отсутствие необходимого ресурса атомарного железа [7].

Еще одна проблема касается особенностей формирования нервной системы плода. Установлено, что дети, чей внутриутробный период проходил на фоне ЖДА или недостаточности железа у женщины, с раннего постнатального этапа и в дальнейшем демонстрируют нарушения когнитивного и эмоционального развития, последствия которых отслеживаются на протяжении многих лет [8, 9]. Начало же этих нарушений может стартовать с I триместра беременности, на этапе раннего нейrogenеза. Установлено, что недостаточность железа препятствует физиологической активации большого ряда генов гиппокампа. Это приводит к нарушению трансмиссии сигналов, ответственных за нейрокогнитивные процессы. Восстановление баланса железа обеспечивает нормализацию экспрессии 198 из более чем 300 генов-кандидатов [10].

Очевидно, что у беременных наряду с необходимостью рациональной терапии ЖДА требуются обоснованные подходы к профилактике этой патологии. И здесь ситуация в настоящий момент не выглядит однозначной.

Согласно многочисленным исследованиям, а также рекомендациям ВОЗ для профилактики ЖДА, послеродового сепсиса, рождения маловесных детей и преждевременных родов беременным рекомендуется ежедневный прием внутрь препаратов, содержащих 30–60 мг элементарного железа [2]. В то же время Федеральный клинический протокол «Нормальная беременность» (2021 г.) не предусматривает рутинные дотации железа во время гестации. Однако в компетенции лечащего врача согласно приказу Минздрава России №395н и Федерального закона №323 – обеспечение лечебного питания для решения терапевтических и профилактических задач. С этой целью он вправе рекомендовать витаминно-минеральные комплексы – ВМК (биологически активные добавки), удовлетворяющие 50–100% суточной потребности в микронутриентах и зарегистрированные на территории Евразийского экономического союза. Средняя доза железа в них составляет 15–30 мг. Она подходит для стандартной нутритивной поддержки, но не может быть эффективной у женщин с уже имеющимся дефицитом железа и/или высоким риском ЖДА. К числу последних, в частности, относятся многочисленные пациентки с анемией

Хаертдинов Альберт Талгатович – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. хирургических болезней постдипломного образования Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ, глав. врач, врач – акушер-гинеколог ГАУЗ КДМЦ. ORCID: 0000-0001-6384-0507

Гарипова Эндже Махмудовна – врач – акушер-гинеколог ООО «ЛДЦ "Казанская клиника"»

Albert T. Khaertdinov – Cand. Sci. (Med.), Kazan Federal University, Kama Children's Medical Center. ORCID: 0000-0001-6384-0507

Enzhe M. Garipova – Obstetrician-Gynecologist, Medical Diagnostic Center "Kazan Clinic"

до беременности, аномальными маточными кровотечениями, малыми интервалами между родами, беременностью на фоне лактации, плохим питанием, вегетарианки, женщины старшего возраста, беременные, имеющие ожирение. Доза железа для этих категорий должна быть выше, и по современным рекомендациям она составляет 40–80 мг/сут [11].

В отечественной акушерской практике накоплен достаточный опыт, демонстрирующий эффективность подобного подхода для предупреждения ЖДА у женщин групп риска. Так, в исследовании И.И. Куценко и соавт. [12] приводятся следующие данные о наблюдении за 311 пациентками с недостаточностью железа в динамике гестационного процесса начиная с 13–14 нед беременности. Половина женщин получали ВМК, включающие 14–18 мг железа, вторая половина – препарат, содержащий 80 мг элементарного железа в виде его сульфата + 350 мкг фолиевой кислоты (Гино-Тардиферон®)*, по 1 таблетке 1 раз в сутки. Сравнивались динамика лабораторных показателей, течение беременности и перинатальные исходы.

Оказалось, что уже на сроке 16–17 нед более чем у 64% беременных, получавших ВМК, реализовалась ЖДА, а к III триместру ЖДА отмечалась в 72% случаев. Средний показатель гемоглобина во II триместре в этой группе равен $110,8 \pm 5,5$ г/л, а средний уровень сывороточного ферритина составил $21,4 \pm 1,3$ мкг/л. Показатели баланса железа демонстрировали нисходящий тренд и в III триместре.

В то же время беременные, принимавшие препарат, содержащий 80 мг элементарного железа и 350 мкг фолиевой кислоты, не показали ни одного случая манифестной ЖДА во II триместре, а в III триместре ЖДА легкой степени развилась лишь у 1,2% женщин. Уровень ферритина во II триместре у них оказался выше, чем в I, и в среднем составил $42,5 \pm 2,3$ мкг/л, а показатель гемоглобина – $121,4 \pm 3,2$ г/л.

Установлено, что некомпенсированная недостаточность железа у пациенток, использовавших ВМК, оказалась ассоциированной с рядом серьезных осложнений беременности – угрозой позднего выкидыша (отношение шансов – ОШ 2,8; 95% доверительный интервал – ДИ 1,3–6,2), преждевременных родов (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,4–7,2), гипертензивных расстройств беременности (ОШ 5,1; 95% ДИ 1,1–24,7), малой массы плода при рождении (ОШ 8,1; 95% ДИ 1,1–69,3). Также у них в сравнении с женщинами, принимавшими во II и III триместрах препарат Гино-Тардиферон®, фиксировалось более чем двукратное повышение частоты аномалий родовой деятельности ($p < 0,001$), увеличение случаев акушерских кровотечений с 1,9 до 4,6% ($p < 0,001$) и гнойно-септических осложнений после родов – с 0,6 до 3,3% ($p < 0,001$). Итоги этого исследования продемонстрировали высокую профилактическую эффективность препарата Гино-Тардиферон®, значительно превышающую таковую в сравнении с ВМК. Другим важным моментом являлось крайне низкое число побочных эффектов, оно составило 6,9% и ни в одном случае не потребовало отмены препарата. Полученные результаты носят неслучайный характер и обусловлены фармакологическими свойствами препарата Гино-Тардиферон®. В состав препарата, как известно, входит 80 мг элементарного Fe^{2+} в виде неорганической соли – сульфата. Отличительными свойствами солей двухвалентного железа являются их прямое всасывание и высокая биодоступность. Но одновременно с этим возникает существенный риск побочных эффектов, снижающих приверженность терапии. Особенностью препарата Гино-Тардиферон® является то, что его активный компонент помещен в матричную структуру, которая содержит уникальный запатентованный полимерный комплекс Eudragit (RL и RS) и обеспечивает pH-независимое пролонгирован-

ное высвобождение железа в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкого кишечника. Технология замедленного высвобождения железа позволяет использовать микроэлемент в меньшей дозировке и помогает защитить слизистую оболочку пищеварительного тракта от воспалительной реакции, которая является основным побочным эффектом пероральных железосодержащих препаратов. Вторым важным свойством препарата следует назвать включение в его состав фолиевой кислоты, необходимой для полноценного эритропоэза. Нередко дефицит железа сочетается с дефицитом фолатов, что отрицательно влияет не только на кроветворение, но и на целый ряд синтетических и метаболических процессов. Известно также, что фолиевая кислота вовлечена в пуриновый обмен и необходима как для предупреждения пороков развития плода, так и для его нормального развития и полноценного роста. Согласно международным рекомендациям дотация фолатов необходима на всех сроках беременности и не должна ограничиваться лишь прегравидарным этапом и I триместром.

Использование комбинации железа и фолиевой кислоты является рациональным способом профилактики этих микронутриентов. Эта позиция отражена в заключении совета экспертов «Железодефицитные состояния у беременных: новая комбинация – новые возможности», опубликованном в 2021 г. Из него следует, что новый препарат Гино-Тардиферон®, в состав которого входят фолиевая кислота и железо (с модифицированным высвобождением), – отличный способ профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты во время беременности. Ключевыми словами в данном случае являются профилактика, беременность, II и III триместры, когда возникают те самые дефициты, которых клиницисты подсознательно ожидают, но реально пропускают [13].

Нами накоплен значительный практический опыт коррекции недостаточности железа у беременных женщин с использованием нового препарата Гино-Тардиферон®. В качестве клинических примеров приводим два типичных случая компенсации недостаточности железа у пациенток, наблюдавшихся по беременности в ООО ЛДЦ «Казанская клиника».

Пациентка М., 28 лет, образование среднее специальное, домохозяйка.

Данная беременность 2-я, незапланированная, без прегравидарной подготовки.

Первая беременность закончилась срочными родами 2 года назад. Со слов, она протекала без осложнений, на протяжении всего срока пациентка получала различные ВМК, препараты магния и калия йодид. Лактация – 12 мес, микронутриентную поддержку во время грудного вскармливания не получала.

Гинекологический анамнез – с указанием на обильные менструации. Цикл регулярный, через 30 дней, продолжительность – 5–7 дней, используется большое количество гигиенических средств, в том числе требуется их замена ночью. Отмечает, что после первых родов менструации стали обильнее и длительнее. К врачу по этому поводу не обращалась.

Соматические заболевания отрицает, но ссылается на то, что за период лактации и последующий год прибавила в массе тела 20 кг.

Встала на учет по беременности на сроке 10 нед. Активных жалоб не предъявляла, но при детальном опросе сообщила, что в последние месяцы перед беременностью появились быстрая утомляемость, сниженное настроение, сухость кожи. Ухудшилось качество волос. Трижды за год перенесла острую респираторную вирусную инфекцию. Все эти симптомы, по мнению женщины, связаны с нагрузкой по дому, уходом за ребенком, материальными проблемами. При объ-

*Инструкция по медицинскому применению препарата Гино-Тардиферон®, ЛС-000300.

ективном осмотре выявлено ожирение 1-й степени (индекс массы тела – 32). Беременность по клиническим признакам и данным ультразвукового исследования развивалась правильно. Данные лабораторных анализов – в пределах нормы. Уровень гемоглобина – 115 г/л, эритроциты – $3,7 \times 10^{12}$, эритроцитарные индексы – в норме. По рекомендации терапевта назначено определение уровня сывороточного ферритина. Он оказался существенно сниженным и равным 12,2 мкг/л (при рекомендуемом уровне выше 30 мкг/л).

По завершении обследования при визите к акушеру-гинекологу получено заключение – «беременность 12 нед; ожирение 1-й степени; недостаточность железа».

Очевидно, что факторами, способствовавшими нарушению баланса железа, в данном наблюдении явились маленький интервал между родами, обильные менструации, быстрое увеличение массы тела, несоблюдение принципов профилактики ЖДА у женщин репродуктивного возраста. Клинические признаки в виде кожно-эпителиальных симптомов, нарушений работы нервной системы и иммунитета не являются специфичными, но в совокупности с данными анамнеза могли быть интерпретированы как проявления тканевого дефицита железа. Пациентка не проходила прегравидарную подготовку, не принимала рекомендуемые на этом этапе препараты, поэтому реализация проблемы со всей очевидностью проявила себя уже в ранние сроки беременности.

Для компенсации недостаточности железа и профилактики развития клинических проявлений ЖДА беременной рекомендован препарат Гино-Тардиферон® по 1 таблетке 1 раз в день изначально на 2 мес, с последующей оценкой клинического статуса и лабораторных данных. Целесообразность такого решения продиктована в том числе и наличием в составе лекарственного средства фолиевой кислоты, которая требуется женщине на всех сроках гестации. Пациентка хорошо переносила препарат, не жаловалась на побочные явления и демонстрировала высокую приверженность терапии. На сроке 20 нед беременности (через 8 нед от начала терапии) уровень гемоглобина – 124 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$. Показатель сывороточного ферритина достиг 32,2 мкг/л. Также женщина отмечала хорошее самочувствие, улучшение настроения и сна, появление бодрости. С учетом имеющихся факторов повышенного риска развития ЖДА принято решение продолжить прием препарата до конца беременности. В дальнейшем гематологические показатели сохранялись на физиологическом уровне, без признаков дефицита. Уровень сывороточного ферритина накануне родов составил 42,4 мкг/л. Родоразрешение состоялось на доношенном сроке естественным путем. Масса новорожденного – 3400 г, рост – 52 см, оценка по шкале Апгар при рождении – 8 баллов. Послеродовых осложнений не отмечено.

Приведенное наблюдение демонстрирует важность оценки персонального риска недостаточности железа на основании анамнеза и клинических признаков. Это необходимо для своевременного начала рациональной терапии данного осложнения гестации.

Пациентка О., 32 года, образование, высшее, служащая.

Данная беременность 1-я, желанная, запланированная. Гинекологический анамнез отягощен первичным бесплодием неясного генеза в течение 3 лет. Соматически здорова.

Накануне беременности обследована. Показатель гемоглобина составил 124 г/л, сывороточный ферритин – 36 мкг/л. Рекомендован прием ВМК, в составе которого присутствовало хелатное железо в дозе 18 мг.

Первый триместр осложнился тяжелым ранним токсикозом. На сроке 8–10 нед находилась в стационаре, получала комплексную терапию в связи со рвотой, ацетонурией и по-

терей с начала беременности 5 кг (что составило 8% массы тела). Выписана с улучшением.

На сроке беременности 14 нед обследована, уровень гемоглобина на тот момент находился в нормальном диапазоне и равнялся 112 г/л, но уровень сывороточного ферритина снизился до 18 мкг/л. Отрицательная динамика показателей запасов железа связана, по-видимому, с невозможностью обеспечить рациональное питание на фоне раннего токсикоза, а также с потерей массы тела. Учитывая тот факт, что прием ВМК не обеспечил должного уровня железа и риск ЖДА расценивался как высокий, женщине с профилактической целью назначен Гино-Тардиферон® по 1 таблетке 1 раз в день. Несмотря на то что ранний токсикоз является маркером возможных проблем желудочно-кишечного тракта, пациентка хорошо переносила препарат, не жаловалась на побочные эффекты со стороны желудка и кишечника. Через 2 нед от начала лечения женщина указала на положительную динамику в своем состоянии – улучшение аппетита, появление бодрости, прибавку массы тела на 1 кг. Во II триместре беременность протекала без осложнений. Контрольное обследование на сроке 20 нед продемонстрировало уровень гемоглобина 118 г/л, сывороточного ферритина – 28 мкг/л. Принято решение продолжать прием препарата в той же дозе до срока родов. Третий триместр осложнился развитием гестационной артериальной гипертензии, потребовавшей планового завершения беременности в 38–39 нед. На этом этапе уровень гемоглобина составил 124 г/л, сывороточного ферритина – 42 мкг/л. Роды произошли естественным путем. Ребенок здоров. Послеродовых осложнений не отмечено. Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что у женщин, получивших прегравидарную подготовку и имевших изначально нормальные показатели баланса железа, может развиться его недостаточность на фоне осложнений I триместра. Этот факт нужно принимать во внимание при выборе рационального профилактического подхода и при необходимости использовать более высокие дозы железа.

Заключение

Таким образом, акушерская практика должна учитывать широкое распространение недостаточности железа у беременных, его негативное влияние на здоровье женщины и плода. Необходимо максимально полно использовать современные возможности профилактики данной патологии, в том числе применять новую комбинацию 80 мг элементарного железа + 350 мкг фолиевой кислоты.

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

1. Owais A, Merritt C, Lee C, Bhutta ZA. Anemia among Women of Reproductive Age: An Overview of Global Burden, Trends, Determinants, and Drivers of Progress in Low- and Middle-Income Countries. *Nutrients*. 2021;13(8):2745. DOI:10.3390/nu13082745
2. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2017. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251526/WHO-RHR-16.12>. Ссылка активна на 13.03.2023 [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: WHO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251526/WHO-RHR-16.12>. Accessed: 13.03.2023 (in Russian)].
3. Дикке Г.Б., Стуклов 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. Diagnostic and treatment algorithms. *Pharmateca*. 2021;28(6):19-24 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2021.6.19-24
4. Milman NT. Dietary Iron Intake in Pregnant Women in Europe: A Review of 24 Studies from 14 Countries in the Period 1991–2014. *J Nutr Metab*. 2020;2020:7102190. DOI:10.1155/2020/7102190
5. Jung J, Rahman MM, Rahman MS, et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):69-82. DOI:10.1111/nyas.14112
6. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):e323-33. DOI:10.1016/S2214-109X(14)70227-X
7. May-Panloup P, Boucret L, Chao de la Barca JM, et al. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):725-43. DOI:10.1093/humupd/dmw028
8. Rukuni R, Bhattacharya S, Murphy ME, et al. Maternal and neonatal outcomes of antenatal anemia in a Scottish population: a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(5):555-64. DOI:10.1111/aogs.12862
9. Shah HE, Bhawnani N, Ethirajulu A, et al. Iron Deficiency-Induced Changes in the Hippocampus, Corpus Striatum, and Monoamines Levels That Lead to Anxiety, Depression, Sleep Disorders, and Psychotic Disorders. *Cureus*. 2021;13(9):e18138. DOI:10.7759/cureus.18138
10. Barks A, Fretham SJB, Georgieff MK, Tran PV. Early-Life Neuronal-Specific Iron Deficiency Alters the Adult Mouse Hippocampal Transcriptome. *J Nutr*. 2018;148(10):1521-8. DOI:10.1093/jn/nxy125
11. Pavord S, Daru J, Prasannan N, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020;188(6):819-30. DOI:10.1111/bjh.16221
12. Куценко И.И., Кравцова Е.И., Холина Л.А., Томина О.В. Терапия латентного железодефицитного состояния у беременных. *Гинекология*. 2022;24(6):512-7 [Kutsenko II, Kravtsova EI, Kholina LA, Tomina OV. Latent iron deficiency therapy in pregnant women. *Gynecology*. 2022;24(6):512-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.6.202023
13. Совет экспертов «Железодефицитные состояния у беременных: новая комбинация – новые возможности». *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(4):79-82 [Expert council "Iron-deficiency conditions in pregnant women: new combination – new opportunities". *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021;9(4):79-82 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2021-9-4-79-82

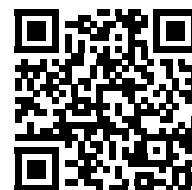
Статья поступила в редакцию /

The article received: 15.03.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU

Влияние фетального алкогольного синдрома на психическое и физическое развитие ребенка дошкольного возраста. Клинический случай

А.Ю. Марьянн[✉], Е.В. Молчанова, А.М. Молчанова

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Аннотация

В статье описан клинический случай, демонстрирующий влияние фетального алкогольного синдрома на развитие ребенка дошкольного возраста; демонстрируется сложность диагностики данной патологии, которая зачастую приводит к необратимым врожденным психическим и физическим дефектам. Сложность диагностики заключается в том, что не всегда врачам известен факт употребления матерью алкоголя во время беременности. Врачи могут предположить, что у ребенка есть Фетальный алкогольный синдром, по наличию лицевого дисморфизма и состоянию здоровья матери (выраженным признакам алкогольной зависимости). Описанные в статье клинические проявления негативного воздействия алкоголя на развитие ребенка указывают на необходимость организации ранней диагностики и комплексной реабилитации.

Ключевые слова: алкоголь, беременность, фетальный алкогольный синдром, задержка психического развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, лицевой дисморфизм, фетальный алкогольный спектр нарушений

Для цитирования: Марьянн А.Ю., Молчанова Е.В., Молчанова А.М. Влияние фетального алкогольного синдрома на психическое и физическое развитие ребенка дошкольного возраста. Клинический случай. Гинекология. 2023;25(2):267–272. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202083

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

The effect of fetal alcohol syndrome on the mental and physical development of a preschool child: a clinical case

Anait Yu. Marianian[✉], Elena V. Molchanova, Anastasia M. Molchanova

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

Abstract

The article describes a clinical case demonstrating the effect of fetal alcohol syndrome on a preschool child's development, demonstrating the challenging diagnosis of this disorder, often leading to irreversible congenital mental and physical defects. The challenging diagnosis is because doctors are unaware of the mother's alcohol consumption during pregnancy. Doctors may suspect that the child has Fetal alcohol syndrome, according to the presence of facial dysmorphism and the state of health of the mother (pronounced signs of alcohol dependence). The clinical manifestations of the adverse effects of alcohol on the development of the child described in the article indicate the need to organize early diagnosis and comprehensive habilitation.

Keywords: alcohol, pregnancy, fetal alcohol syndrome, mental retardation, attention deficit hyperactivity disorder, facial dysmorphism, fetal alcohol spectrum disorders

For citation: Marianian AY, Molchanova EV, Molchanova AM. The effect of fetal alcohol syndrome on the mental and physical development of a preschool child: a clinical case. Gynecology. 2023;25(2):267–272. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202083

Введение

Ежегодно во всем мире рождаются дети с фетальным алкогольным синдромом (ФАС) [1–4]. В настоящее время проблема употребления алкоголя женщинами детородного возраста представляет особую важность для общественно-

го здравоохранения во всем мире, поскольку от этого зависит здоровье будущих поколений [5, 6].

В медицинской литературе первые сведения о ФАС и фетальном алкогольном спектре нарушений (ФАСН) у детей зафиксированы более 45 лет назад [7].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Марьянн Анаит Юрьевна – д-р мед. наук, врач – акушер-гинеколог, рук. лаб. социально значимых проблем репродуктологии, вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: anait_24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9544-2172

Молчанова Елена Владимировна – специалист по коррекционно-логопедической работе с детьми с речевыми нарушениями, психолог, чл. координационного совета по профилактике вреда здоровью от алкоголя и фетального алкогольного синдрома ФГБУ ЦНИИОИЗ, координатор проекта помощи семьям, воспитывающим детей с фетальным алкогольным синдромом. E-mail: e-molchanova@ya.ru; ORCID: 0000-0001-9504-9517

Молчанова Анастасия Максимовна – волонтер Института передачи биологических знаний, лаборант 2-го разряда по лабораторному химическому анализу ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: a.molchanova2005@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1621-8402

[✉]Anait Yu. Marianian – D. Sci. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: anait_24@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9544-2172

Elena V. Molchanova – Speech Therapist, Psychologist, Coordinating Center Member, Russian Research Institute of Health. E-mail: e-molchanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9504-9517

Anastasia M. Molchanova – Volunteer, Assistant, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction. E-mail: a.molchanova2005@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1621-8402

ФАС (Fetal Alcohol Syndrome), связанные с алкоголем нарушения нейроразвития (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder), а также связанные с алкоголем врожденные дефекты (Alcohol Related Birth Defects) объединены термином ФАСН (Fetal Alcohol Spectrum Disorders). При этом ФАС является наиболее полным, клинически выраженным проявлением. ФАС – это сочетание врожденных психических и физических дефектов, которые впервые проявляются при рождении ребенка и сохраняются у него на всю жизнь [8]. Данный синдром – это пожизненное расстройство, которое не проходит с возрастом и служит главной эпигенетической причиной нарушений умственного развития. ФАС обусловлен употреблением женщиной алкоголя во время беременности [9]. Во внутриутробный период развития ферменты печени у плода не работают, обезвреживание и выведение этанола зависят от работы организма матери. Плод длительное время подвергается токсическим эффектам этанола. Одно из токсических действий этанола – нарушение антиоксидантной защиты. Длительное избыточное образование активных форм кислорода приводит к окислительному стрессу и, как следствие, к возникновению ряда патологических изменений [10–12]. ФАС характеризуется тремя диагностическими критериями: четкая картина лицевой дисморфологии, пренатальные и постнатальные дефициты роста, дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) [13–19].

Результаты исследования, проведенного в Санкт-Петербурге и Нижнем Новгороде, показали, что 20% беременных женщин употребляли алкоголь во время беременности [20, 21].

Наличие у ребенка ФАС/ФАСН – очень большая проблема для семьи и общества в целом. Такие дети требуют специального обучения, медицинской помощи, постоянного психологического сопровождения и повышенного контроля со стороны родителей [22, 23].

В настоящее время в России очень мало внимания уделяется как профилактике ФАС, так и преодолению последствий – своевременному выявлению новорожденных с этим диагнозом и их последующей реабилитации. Кроме того, актуальными задачами современного здравоохранения являются поиск и разработка новых лекарств для преодоления нарушений фетально-алкогольного спектра [24, 25].

Важно отметить, что в нашей стране существует хорошая база для организации немедикаментозной помощи детям с ФАС/ФАСН благодаря разработкам специалистов, занятых в сфере коррекционной педагогики и психологии [26, 27]. Своевременное объединение усилий врачей и коррекционных педагогов позволяет минимизировать последствия ФАС и повысить качество жизни семьи, столкнувшейся с этой проблемой [28, 29].

Описание клинического случая

Наблюдение пациента Р. с 2010 г. до настоящего времени. Пол – женский. Возраст в настоящий момент – 12 лет.

Медицинское учреждение клинического случая: ГБУЗ «Детская городская поликлиника №81», г. Москва.

При проведении исследования от законного представителя пациента получали информированное согласие. В работе с обследуемым соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki; 2000; последний пересмотр – октябрь 2008, Сеул).

Основные жалобы: дефицит внимания, повышенная тревожность, гиперактивность, трудности самоконтроля и обучения, задержка психического и речевого развития, пищевые нарушения, расстройства поведения.

Анамнез

Сведения о родителях: мать, 40 лет, отягощенный соматический анамнез: хронический тонзиллит, хронический бронхит, гепатит А, пролапс митрального клапана, вегетососудистая дистония, дисфункция яичников, миома матки, сифилис, употребление алкоголя во время беременности. Ребенок от 3-й беременности, беременность протекала с угрозой прерывания. Преждевременные роды на 34–35-й неделе. Сведения о здоровье и развитии других детей женщины отсутствуют.

Сведения об отце отсутствуют.

Состояние здоровья ребенка при рождении (согласно медицинскому заключению от 23.08.2012):

1. Масса тела – 1450 г, рост – 33 см; 3–5–7 баллов по шкале Апгар. Состояние при рождении тяжелое, синдром угнетения ЦНС, дыхательная недостаточность 3-й степени, синдром дыхательных расстройств 1-го типа.
2. Перинатальное поражение ЦНС токсико-гипоксического генеза. Открытое овальное окно 2 мм. Гемангиома передней брюшной стенки и левой ягодичной области. Пассивный перенос реактивов сифилиса. Носительство специфических антител к вирусу гепатита С (HCV-AT). Латентный дефицит железа. Незрелость органов зрения. По данным нейросонографии (НСГ) обнаружено внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени справа, в динамике лизируется с образованием псевдокисты.
3. ФАС. Диагноз поставлен на основании ярко выраженных лицевых аномалий (короткая и узкая глазная щель, тонкая верхняя губа, сглаженная носогубная складка), наличия 2 гемангиом на теле, сниженных показателей роста и массы тела, сведений об употреблении матерью алкоголя во время беременности.

Сведения о динамике развития ребенка в зависимости от возраста и перенесенных им заболеваний с момента рождения представлены в табл. 1, 2.

Значимые для данного случая сведения из анамнеза жизни

Диагноз основной – ФАС.

Сопутствующий диагноз – «дополнительная трабекула в полости левого желудочка. Аллергический дерматит. Минимальная йодная недостаточность».

Ребенок воспитывается в приемной семье, первые два года жизни провел в доме ребенка.

Перенес операцию под общим обезболиванием в 1 год 10 мес.

В 3 года поставлен диагноз – «задержка психоречевого развития, дефицит роста и массы тела». Ребенок посещал коррекционный логопедический детский сад в течение 4 лет.

В дошкольный период перенесена ветряная оспа, грипп (2 раза), а также инфекция, вызванная вирусом Коксаки.

Прививки сделаны по возрасту в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

Наблюдается высокая чувствительность организма к лекарствам и еде, содержащим алкоголь (спирт этиловый): у ребенка появляются красные пятна на теле, существенно снижается уровень самоконтроля, в течение суток ребенок находится в тяжелом психическом состоянии.

Важные психологические особенности ребенка с ФАС/ФАСН:

1. Ярко выраженные поведенческие и пищевые нарушения.
2. Нарушение процессов возбуждения и торможения в ЦНС.
3. Нарушение привязанности.
4. Низкие темпы формирования навыков самообслуживания и навыков поведения, направленных на удовлет-

ворение естественных нужд (есть, пить, спать, пользоваться туалетом) в дошкольном возрасте. Постепенно формирующиеся навыки требуют постоянной помощи и коррекции.

5. Высокое сопротивление ребенка при формировании новых навыков.
6. Активность ребенка легко гасится или вызывает чувство протеста, если взрослый начинает сам выполнять за него нужное действие. Наблюдается быстрая утомляемость от развивающих занятий, ребенок с трудом удерживает внимание, ему требуется постоянная поддержка взрослого.
7. Низкий уровень самоконтроля.

Более детально о ходе развития клинического случая, фармакотерапевтическом и немедикаментозном лечении ребенка, медикаментозной и педагогической абилитации ребенка в зависимости от поставленного диагноза описано в табл. 3, 4.

Сильные стороны и ограничения описания клинического случая

1. Наблюдение за развитием ребенка происходит с 4 мес в течение 12 лет.
2. Медицинская и педагогическая абилитация проводится с 4-месячного возраста ребенка.

3. Для успешного развития ребенка с ФАС созданы благоприятные условия – ребенок воспитывается в семье, где выполняются все рекомендации врачей, организована помощь коррекционных педагогов и психологов, разработан индивидуальный образовательный маршрут.

Таблица 1. Динамика развития ребенка в зависимости от возраста

Table 1. The child's development depending on age

Возраст ребенка	Рост, см	Масса тела, г	Размер стопы, см
Новорожденный (34–35 нед срок гестации)	33	1450	–
4 мес	51	3770	–
1 год	64	6000	17
2 года 2 мес	77	8700	19
3 года 1 мес	84	10 700	22
4 года	92	12 100	24
5 лет	99	13 000	26
6 лет	108	14 500	28

Таблица 2. Заболевания, перенесенные ребенком с момента рождения

Table 2. Medical history of the child since birth

Возраст ребенка	Диагноз	Комментарии
1 мес	Пассивный перенос реактивов сифилиса	Курс профилактического лечения сифилиса
1,5 мес	Синдром двигательных нарушений. Мышечная гипертония. Морфофункциональная незрелость. Умеренная задержка психомоторного развития	Заключение невролога
1,5 мес	Признаки гипоксически-ишемических изменений вещества головного мозга, перивентрикулярные кисты справа	По данным НСГ
1,5 мес	Синусовая тахикардия, выраженные метаболические изменения миокарда желудочков сердца	По данным электрокардиографии
4,5 мес	Гнойный конъюнктивит	Заключение окулиста
6 мес	Снижение темпов развития на 4 эпикризных срока	Заключение логопеда-дефектолога и невролога; рекомендованы коррекционные занятия и массаж курсами
9 мес	Снижение темпов развития на 5 эпикризных сроков	Заключение логопеда-дефектолога и невролога
12–13 мес	Отмечается положительная динамика в развитии. Снижение темпов развития на 5 эпикризных сроков. Рахит I степени, группа здоровья – 3, носитель гепатита С	Диспансеризация общая, назначено 3 курса стимулирующей терапии (Кортексин и Кавинтон)
1 год 3 мес	ОРВИ	Заключение педиатра
1 год 3 мес	Отмечается положительная динамика в развитии. Снижение темпов развития на 5 эпикризных сроков	Заключение логопеда-дефектолога и невролога
До 1,6 года	Гемангиома передней брюшной стенки и левой ягодичной области	Криодеструкция (три повторные операции)
1 год 10 мес	Срединная киста шеи	Хирургическая операция
2 года 4 мес	Задержка психоречевого развития, рахит I степени	Рекомендованы занятия с логопедом, остеопатическое лечение курсами 2–3 раза в год, ежегодное наблюдение у кардиолога и невролога
3 года	Задержка психоречевого развития, рахит I степени	Рекомендованы посещение коррекционного сада для детей с нарушениями речи, занятия с психологом, нейропсихологом и логопедом
4 года	Задержка психоречевого развития, рахит I степени, СДВГ	Рекомендованы посещение коррекционного сада для детей с нарушениями речи, занятия с психологом, нейропсихологом, дефектологом и логопедом
5 лет	Задержка психоречевого развития, рахит I степени, СДВГ	Рекомендованы посещение коррекционного сада для детей с нарушениями речи, занятия с психологом, нейропсихологом, дефектологом и логопедом; занятия физкультурой 3–4 раза в неделю
6 лет	Задержка психоречевого развития, СДВГ	Рекомендованы посещение коррекционного сада для детей с нарушениями речи, занятия с психологом, нейропсихологом, дефектологом и логопедом; занятия физкультурой 3–4 раза в неделю
7 лет	Задержка психического развития, СДВГ	Рекомендованы курс массажа, успокоительная терапия курсами 2–3 раза в год; занятия физкультурой 3–4 раза в неделю

Примечание. ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности.

Таблица 3. Фармакотерапевтическое и немедикаментозное лечение ребенка**Table 3. Pharmacotherapeutic and non-pharmacological treatment of the child**

Возраст ребенка	Жалобы	Лечащий врач	Лечение	Результаты
4–12 мес	Задержка психического, речевого и моторного развития	Педиатр, невролог, кардиолог, эндокринолог	Занятия с логопедом-дефектологом, 3 курса лечебного массажа, ЛФК	Улучшение состояния
1 год	Задержка психического, речевого и моторного развития	Невролог, эндокринолог, кардиолог	3 курса стимулирующей терапии (Кортексин и Кавинтон), ЛФК	Улучшение состояния
1–3 года	Органические психические расстройства, задержка психического, речевого и моторного развития	Невролог, эндокринолог, кардиолог, ортопед	Психотерапия и социотерапевтические занятия, остеопатическое лечение, ЛФК	Улучшение состояния
3–4 года	Органические психические расстройства, задержка психического развития	Нейропсихолог, эндокринолог	Нейропсихологическая коррекция, ЛФК	Улучшение состояния
3–7 лет	Органические психические расстройства, задержка психического и речевого развития	Центральная психолого-медико-педагогическая комиссия	Занятия с логопедом, дефектологом, психологом в коррекционном детском саду	Улучшение состояния
4–9 лет	Задержка моторного развития		ЛФК, спортивная гимнастика, катание на лыжах и коньках	Улучшение состояния
5 лет	Дефицит внимания, гиперактивность, возбудимость	Невролог	Пантогам (сироп)	Рвота, отмена препарата
5 лет	Нарушение сердечного ритма – тахикардия, задержка роста	Кардиолог	Кудесан	Диарея, отмена препарата
5 лет	Дефицит внимания, гиперактивность, трудности самоконтроля	Невролог	Тенотен детский каждые полгода по 3–5 нед	Немного спокойнее
6–7 лет	Задержка роста и массы тела, дефицит внимания	Педиатр	Йодомарин – 2 раза в год по месяцу; Аквадетрим – с сентября по май постоянно	Без изменений

Примечание. ЛФК – лечебная физкультура.

Таблица 4. Ход развития данного случая. Медикаментозная и педагогическая абилитация ребенка в зависимости от поставленного диагноза**Table 4. Case history. Medical and pedagogical habilitation of the child depending on the diagnosis**

Возраст ребенка	Медицинская и педагогическая абилитация	Диагноз/комментарии
1 год	2 курса лечебного массажа	Задержка психического, речевого, физического и моторного развития (не ходит)
2 года	3 курса лечебного массажа, ЛФК	Задержка психического, речевого и физического развития, ходит неуверенно, натыкается на предметы
3 года	Специальная физическая нагрузка (ежедневно) – ЛФК, беговел, упражнения на мяче, занятия с нейропсихологом. Коррекционные занятия с логопедом и психологом	Задержка психического, речевого и физического развития
4 года	Специальная физическая нагрузка (3–4 раза в неделю) – спортивная гимнастика, велосипед, занятия с нейропсихологом. Коррекционные занятия с логопедом и психологом	Задержка психического, речевого и физического развития; хорошее развитие крупной моторики – держит равновесие на беговеле, очень активная и выносливая
5 лет	Специальная физическая нагрузка (3–4 раза в неделю) – спортивная гимнастика, фигурное катание. Коррекционные занятия с логопедом и психологом	Задержка психического, речевого и физического развития; занимается спортивной гимнастикой и фигурным катанием – высокий уровень выносливости, ловкости движений
6 лет	Специальная физическая нагрузка (4–5 раз в неделю) – спортивная гимнастика, фигурное катание. Коррекционные занятия с логопедом и психологом.	Задержка психического развития; занимается спортивной гимнастикой и фигурным катанием – высокий уровень выносливости, ловкости движений
7 лет	Специальная физическая нагрузка (4–5 раз в неделю) – спортивная гимнастика, горные лыжи. Коррекционные занятия с логопедом и психологом	Задержка психического развития; занимается спортивной гимнастикой и горнолыжным спортом – высокий уровень выносливости, ловкости движений
10 мес – 7 лет	Стимуляция речевого развития, специальное обучение мимическим движениям лица, пониманию жестов и мимики других людей, бытовым и трудовым навыкам, письму и чтению, развитие абстрактного мышления и математических способностей, поведенческая коррекция	Спектр психических нарушений у детей с ФАС очень широк. Коррекционная работа проводится ежедневно, начиная с раннего возраста. Параллельно требуется обучение родителей правильному взаимодействию с ребенком и организация психологического сопровождения для всей семьи

- Дефицит роста и массы тела наблюдался до 5-летнего возраста. При организации правильного питания, режима сна и бодрствования, правильных физических нагрузок показатели роста и массы тела достигли нижней границы нормы.
- К 7-летнему возрасту удалось преодолеть задержку физического, моторного и речевого развития.
- Нет данных о диагнозах кровных родственников, так как ребенок воспитывается в приемной семье.

- Не удалось подобрать медицинские препараты, способствующие максимально эффективному развитию ребенка, стабилизации его психического состояния.
- Выявлена аллергическая и психическая реакция на лекарства и продукты, содержащие этиловый спирт.

Заключение

Представленный случай показывает необходимость организации ранней абилитации детям, имеющим в анамнезе

ФАС и ФАСН. Благодаря правильно подобранной программе абилитации с 4-месячного возраста (комплексу мер медикаментозного и немедикаментозного характера), к 7 годам ребенок с ФАС в анамнезе полностью готов к обучению в школе, преодолены моторные и речевые нарушения. Важность описанного случая для практикующих специалистов и медицинской науки состоит в следующем: необходимо информировать будущих родителей об отрицательном влиянии алкоголя на развитие ребенка; важно вовремя выявлять случаи ФАС/ФАСН и оказывать раннюю абилитацию ребенку и социальную поддержку семье, воспитывающей такого ребенка; существует необходимость дальнейших исследований по вопросам диагностики и медикаментозного лечения ФАС/ФАСН.

Немедикаментозная помощь детям с ФАС/ФАСН в нашей стране может быть организована эффективно благодаря современным достижениям и разработкам специалистов, работающих в сфере коррекционной педагогики и психологии. Абилитация ребенка с ФАС должна быть организована в соответствии со следующими принципами: комплексный системный подход с самого рождения ребенка и до достижения им совершеннолетнего возраста. Необходимо на государственном уровне разработать программы социальной и медицинской поддержки семьи, воспитывающей ребенка с ФАС. Также важно учесть тот факт, что при достижении совершеннолетнего возраста человеку с ФАС требуются социальная адаптация, психологическая помощь и другие меры поддержки, предоставляемые инвалидам с нарушениями умственного и психического развития. Своевременная абилитация может существенно улучшить качество жизни человека с ФАС и его семьи, но данный синдром неизлечим, и специалисты фиксируют регресс в развитии, а также кризисы психического состояния больного.

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. А.Ю. Марьян – сбор и анализ литературных данных, редактирование и утверждение публикации; Е.В. Молчанова – обработка исходного материала и написание статьи; А.М. Молчанова – обработка исходного материала, сбор и анализ литературных данных.

Author's contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. AYU Marinyan – collection and analysis of literature data, editing and approval of the publication; EV Molchanova – processing of the raw data and writing an article; AM Molchanova – processing of the raw data, collection and analysis of literature data.

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. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

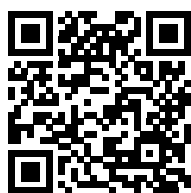
Литература/References

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. World Health Organization 2018. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. Accessed: 14.09.2022.
2. Cook JL, Green CR, Lilley CM, et al. Fetal alcohol spectrum disorder: Aguideline for diagnosis across the lifespan. *CMAJ*. 2016;188(3):191-7. DOI:10.1503/cmaj.141593
3. Popova S, Lange S, Temple V, et al. Profile of Mothers of Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A Population-Based Study in Canada. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7986. DOI:10.3390/ijerph17217986
4. Bertrand J, Floyd RL, Weber MK, et al. National Task Force on FAS/FAE. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis. Atlanta: GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2004. Available at: https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/modules/FAS_guidelines_accessible-P.pdf. Accessed: 14.09.2022.
5. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, et al. Updated Clinical Guidelines for Diagnosing Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016;138(2):e20154256. DOI:10.1542/peds.2015-4256
6. Ялтонская А.В., Ялтонский В.М., Колпаков Я.В. Потребление алкоголя во время беременности и фетальный алкогольный спектр нарушений в России: систематический обзор литературы. *Наркология*. 2014;6:81-90 [Yaltonskaya AV, Yaltonsky VM, Kolpakov YaV. Alcohol consumption during pregnancy and fetal alcohol spectrum disorders in Russia: a systematic literature review. *Narkologiya*. 2014;6:81-90 (in Russian)].
7. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;302(7836):999-1001.
8. Hur YM, Choi J, Park S, Oh SS, Kim YJ. Prenatal maternal alcohol exposure: diagnosis and prevention of fetal alcohol syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2022;65(5):385-94. DOI:10.5468/ogs.22123
9. Пальчик А.Б., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром: манифестация и динамика. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2011;3:17-20 [Palchik AB, Legonkova SV. Fetal alcohol syndrome: manifestation and dynamics. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. VM Bekhtereva*. 2011;3:17-20 (in Russian)].
10. Marianian A, Atalyan A, Bohora S, et al. The effect of low alcohol consumption during pregnancy on the lipid peroxidation-antioxidant defense system of women, their alcohol-exposed infants, and growth, health, and developmental outcomes. *Birth Defects Res*. 2020;112(1):40-53. DOI:10.1002/bdr2.1582
11. Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Rychkova LR, et al. Oxidative stress and antioxidant defense parameters in different diseases: Ethnic aspects. *Free Radic Biol Med*. 2018;120(20):60.
12. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: A view of a pathophysiologist. *Bulletin Sib Medicine*. 2017;16(4):16-29.
13. Сафина Л.З., Шакирова А.З., Салманидина Д.Р. Фетальный алкогольный синдром и синдром абстиненции у новорожденных. *Рос вестн перинатол и педиатр*. 2016;61(5):174-8 [Safina LZ, Shakirova AZ, Salmanidina DR. Fetal alcohol syndrome and neonatal withdrawal syndrome. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2016;61(5):174-8 (in Russian)].
14. Suttie M, Foroud T, Wetherill L, et al. Facial dysmorphism across the fetal alcohol spectrum. *Pediatrics*. 2013;131(3):e779-88. DOI:10.1542/peds.2012-1371
15. Kosyh EA, Balachova T, Bonner B, et al. Alcohol consumption by pregnant women in the Nizhny Novgorod region, Russia. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34:111A.
16. Thomas JD, Warren KR, Hewitt BG. Fetal alcohol spectrum disorders: from research to policy. *Alcohol Res Health*. 2010;33(1-2):118-26.
17. Bandoli G, Coles CD, Kable JA, et al. Patterns of prenatal alcohol use that predict infant growth and development. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20182399. DOI:10.1542/peds.2018-2399
18. Hemingway SJA, Bledsoe JM, Brooks A, et al. Twin study confirms virtually identical prenatal alcohol exposures can lead to markedly different fetal alcohol spectrum disorder outcomes-fetal genetics influences fetal vulnerability. *Adv Pediatr Res*. 2018;5(3):23. DOI:10.24105/apr.2019.5.23

19. Mattson JT, Thorne JC, Kover ST. Relationship Between Task-Based and Parent Report-Based Measures of Attention and Executive Function in Children with Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD). *J Pediatr Neuropsychol*. 2020;6(3):176-88.
20. Balachova T, Bonner B, Chaffin M, et al. Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia. *Addiction*. 2012;107(1):109-11. DOI:10.1111/j.1360-0443.2011.03569.x
21. Varavikova EA, Balachova TN. Strategies to implement physician training in FAS prevention as a part of preventive care in primary health settings. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(8):119A.
22. Burina EA, Kulieva AK, Marianian AY. The risk of fetal alcohol syndrome in pregnant women and women planning pregnancy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(6):75. DOI:10.1111/acer.13833
23. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(3):e290-9. DOI:10.1016/S2214-109X(17)30021-9
24. Subramoney S, Eastman E, Adnams C, et al. The Early Developmental Outcomes of Prenatal Alcohol Exposure: A Review. *Front Neurol*. 2018;9:1108. DOI:10.3389/fneur.2018.01108
25. Moore EM, Glass L, Infante MA, et al. Cross-Sectional Analysis of Spatial Working Memory Development in Children with Histories of Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2021;45(1):215-23.
26. Marianian AY, Molchanova EV. Social and Economic Effect of Comprehensive Prevention of Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders in Children: A Review. *J Pharm Res Int*. 2020;32(23):115-23.
27. Молчанова Е.В. Об опыте работы с детьми с ФАС. 2016 г. Режим доступа: https://old.mednet.ru/images/stories/files/obrachenie__mednet.pdf. Ссылка активна на 14.09.2022 [Molchanova EV. On the experience of working with children with FAS. 2016. Available at: https://old.mednet.ru/images/stories/files/obrachenie__mednet.pdf. Accessed: 14.09.2021 (in Russian)].
28. Молчанова Е.В. Опыт усыновления ребенка с ФАС. 2013 г. Режим доступа: https://old.mednet.ru/images/stories/files/fas/Molchanova_fas_09_09_2013.pdf. Ссылка активна на 14.09.2022 [Molchanova EV. Experience of adopting a child with FAS 2013. Available at: https://old.mednet.ru/images/stories/files/fas/Molchanova_fas_09_09_2013.pdf. Accessed: 14.09.2021 (in Russian)].
29. Фетальный алкогольный синдром: группа поддержки родителей. Режим доступа: https://www.facebook.com/groups/1263627697115550/?ref=group_header. Ссылка активна на 14.09.2021 [Fetal alcohol syndrome: parent support group. Available at: https://www.facebook.com/groups/1263627697115550/?ref=group_header. Accessed: 14.09.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU