

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

CONSILIUM
MEDICUM

№3 | 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,
заслуженный деятель науки РФ,
Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова,
Москва, Россия

Ответственный секретарь

Куземин Андрей Александрович,

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

Редакционная коллегия

Серов Владимир Николаевич, академик РАН,
д.м.н., профессор, президент Российского
общества акушеров-гинекологов, Москва, Россия

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: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научный редактор:
Маргарита Капелович

Литературные
редакторы-корректоры:
Полина Правдикова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка:
Сергей Сиротин, Лариса Минченко

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, Larisa Minchenko

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



СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Вульварная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты

А.Н. Мгерян, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская 276

Мастодыния. Современные данные о причинах, течении, диагностике и подходах к коррекции

О.Я. Лещенко 282

Перспективы гормональной контрацепции у пациенток с заболеваниями молочной железы: эффект улыбки Моны Лизы

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов 290

Послеоперационный илеус в акушерско-гинекологической практике: перспективное решение проблемы

Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, Е.А. Деговцова, В.Е. Карасев 301

Хроническая тазовая боль при эндометриозе: от терапевтического абстрагирования к клинической конкретизации

М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов 307

In vitro maturation в рамках сохранения фертильности при онкологической патологии

Ю.Э. Доброхотова, И.А. Лапина, А.А. Малахова, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов, Ю.А. Сорокин, В.М. Гомзикова, А.А. Затева, М.В. Твердилова, О.В. Кайкова 314

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Менструальная функция и психическое здоровье студенток медицинского вуза в период пандемии COVID-19

Т.И. Горбачева, М.Г. Николаева, А.Е. Строганов, О.В. Орлова, Л.А. Хорева, Ю.М. Уварова, Е.А. Денисюк, Ю.С. Оловяников 320

Особенности эндометриальной экспрессии FOX-белков (FOXA1 и FOXA2) у женщин репродуктивного возраста при различной толщине эндометрия

Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов, К.Э. Гогичашвили, А.С. Артемьева, А.О. Нюганен 328

Роль сигнального пути антимюллерова гормона/рецептора антимюллерова гормона II типа в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом

Н.А. Чекенева, Н.А. Буралкина, А.В. Асатурова, В.Д. Чупрынин 337

Постковидный синдром у молодых здоровых женщин: миф или реальность?

Т.Е. Белокрыницкая, Н.И. Фролова, В.А. Мудров, К.А. Каргина, Е.А. Шаметова, Ч.Ц. Жамьянова, Ш.Р. Осмонова 341

Характеристика маточного микробиома у женщин с дефектом рубца на матке после кесарева сечения

А.А. Михельсон, М.И. Телякова, М.В. Лазукина, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, А.Н. Вараксин, Т.А. Маслакова, Е.Д. Константинова 348

Молекулярно-генетические детерминанты развития стрессового недержания мочи у женщин

А.А. Михельсон, Е.В. Луговых, М.В. Лазукина, Т.Б. Третьякова, А.Н. Вараксин, Е.Д. Константинова 353

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Тактика ведения пациенток с вульвовагинальной атрофией и аномальными результатами цитологии

Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова 360

Рождение здорового ребенка у супружеской пары с множественными неудачными попытками ВРТ в анамнезе путем селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах

А.В. Чистякова, А.А. Бабаян, А.А. Довгань, Н.П. Макарова, Н.Н. Лобанова, В.Ю. Смольникова 364

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием

М.Р. Оразов, Л.М. Михалева, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Э.К. Барина, Д.Г. Арутин, М.В. Царегородцева, И.В. Бесман, В.Ю. Ибрагимова 368

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

CONTENTS

REVIEWS

Vulvar intraepithelial neoplasia associated with HPV infection: clinical, diagnostic, therapeutic and prophylactic aspects

Anna N. Mgeryan, Niso M. Nazarova, Vera N. Prilepskaya 276

Mastodynia: Current data on the causes, course, diagnosis, and treatment approaches

Olga Ya. Leshchenko 282

Prospects for hormonal contraception in patients with breast diseases: the Mona Lisa smile effect

Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinskiy, Evgeny D. Dolgov 290

Postoperative ileus in obstetric and gynecological practice: a prospective solution to the problem

Dmitry I. Trukhan, Evgeny N. Degovtsov, Elena A. Degovtsova, Vladimir E. Karasev 301

Chronic pelvic pain in endometriosis: from therapeutic abstraction to clinical definition

Mekan R. Orazov, Viktor E. Radzinskiy, Evgeny D. Dolgov 307

In vitro maturation for fertility preservation in patients with cancer

Yulia E. Dobrokhotova, Irina A. Lapina, Anastasiya A. Malakhova, Tatiana G. Chirvon, Vladislav V. Taranov, Yuri A. Sorokin, Valeriia M. Gornzikova, Anastasia A. Zateeva, Maria V. Tverdikova, Olesya V. Kaykova 314

ORIGINAL ARTICLES

Menstrual function and mental health of medical students during the COVID-19 pandemic

Tatiana I. Gorbacheva, Maria G. Nikolaeva, Alexander E. Stroganov, Olga V. Orlova, Larisa A. Khoreva, Yulia M. Uvarova, Ekaterina A. Denisjuk, Yuri S. Olovyanikov 320

Endometrial expression of FOX proteins (FOXA1 and FOXA2) in women of reproductive age with different endometrial thickness

Natalia V. Aganezova, Sergey S. Aganezov, Ksenia E. Gogichashvili, Anna S. Artemyeva, Anna O. Nyuganen 328

The role of the anti-Müllerian hormone/anti-Müllerian hormone receptor type II signaling pathway in the eutopic and ectopic endometrium in patients with deep endometriosis

Natalya A. Chekeneva, Natalya A. Buralkina, Aleksandra V. Asaturova, Vladimir D. Chuprynin 337

POST-COVID-19-syndrome in young healthy women: myth or reality?

Tatiana E. Belokrinitskaya, Natalya I. Frolova, Viktor A. Mudrov, Kristina A. Kargina, Evgeniya A. Shametova, Chimita Ts. Zhamyanova, Shakhnozakhon R. Osmonova 341

Uterine microbiome in women with uterine scar defect after cesarean section:

Anna A. Mikhelson, Margarita I. Telyakova, Mariia V. Lazukina, Gusel N. Chistyakova, Alexander V. Ustyuzhanin, Anatoly N. Varaksin, Tatiana A. Maslakova, Ekaterina D. Konstantinova 348

Molecular genetic determinants of stress urinary incontinence in women

Anna A. Mikhelson, Evgeniya V. Lugovykh, Mariia V. Lazukina, Tatyana B. Tretyakova, Anatoly N. Varaksin, Ekaterina D. Konstantinova 353

BEST PRACTICE

Management of patients with vulvovaginal atrophy and cytological abnormalities

Niso M. Nazarova, Vera N. Prilepskaya, Anna N. Mgeryan, Elmira R. Dovletkhanova, Patimat R. Abakarova, Elena A. Mezhevitinova 360

The birth of a healthy child in a married couple with a history of multiple unsuccessful attempts at ART by selecting sperm on oocyte-cumulus complexes

Alina V. Chistyakova, Alina A. Babayan, Alina A. Dovgan, Natalia P. Makarova, Natalia N. Lobanova, Veronika Yu. Smolnikova 364

CLINICAL MEDICINE

Risk factors for in vitro fertilization failures in women with adenomyosis-associated infertility

Mekan R. Orazov, Liudmila M. Mikhaleva, Viktor E. Radzinskiy, Marina B. Khamoshina, Abecha K. Barinova, Dmitry G. Aryutin, Marina V. Tsaregorodtseva, Irina V. Besman, Vafa Yu. Ibragimova 368

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

Вульварная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты

А.Н. Мгерян[✉], Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская

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

Аннотация

В аналитическом обзоре представлены данные мировой литературы, где обсуждается актуальность проблемы интраэпителиальной неоплазии вульвы, ассоциированной с вирусом папилломы человека (uVIN). Заболеваемость uVIN неуклонно растет, особенно у женщин молодого возраста, и в 10–11,2% случаев может прогрессировать до карциномы вульвы. Больше 50% случаев uVIN сочетается с заболеваниями аногенитальной области, ассоциированными с вирусом папилломы человека, что определяет необходимость комплексного обследования пациенток с uVIN и своевременного лечения.

Ключевые слова: вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, заболевания вульвы, интраэпителиальная неоплазия вульвы, uVIN

Для цитирования: Мгерян А.Н., Назарова Н.М., Прилепская В.Н. Вульварная интраэпителиальная неоплазия, ассоциированная с ВПЧ-инфекцией: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Гинекология. 2023;25(3):276–281. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202296

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Vulvar intraepithelial neoplasia associated with HPV infection: clinical, diagnostic, therapeutic and prophylactic aspects: A review

Anna N. Mgeryan[✉], Niso M. Nazarova, Vera N. Prilepskaya

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

Abstract

The analytical review presents data from the world literature, which discusses the relevance of vulvar intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus (uVIN). The incidence of uVIN is steadily increasing, especially in young women, and 10–11.2% of cases can progress to vulvar carcinoma. More than 50% of uVIN cases are associated with anogenital diseases associated with the human papillomavirus, which determines the need for a comprehensive assessment and proper treatment of uVIN patients.

Keywords: human papillomavirus of high carcinogenic risk, vulva diseases, vulvar intraepithelial neoplasia, uVIN

For citation: Mgeryan AN, Nazarova NM, Prilepskaya VN. Vulvar intraepithelial neoplasia associated with HPV infection: clinical, diagnostic, therapeutic and prophylactic aspects: A review. Gynecology. 2023;25(3):276–281. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202296

Введение

Заболевания вульвы являются одной из актуальных проблем современной медицины. Инфекционные процессы, дерматозы, проявления гормональных и системных заболеваний, интраэпителиальные неоплазии, а также рак характеризуют широкий спектр патологии вульвы [1].

В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваний вульвы, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), во всем мире, что, скорее всего, связано с повышением заболеваемости ВПЧ-инфекцией в целом [2]. С 1992 по 2005 г. заболеваемость интраэпителиальной не-

оплазией вульвы (VIN) почти удвоилась – с 1,2 на 100 тыс. до 2,1 на 100 тыс., в то время как заболеваемость инвазивным раком вульвы оставалась стабильной [3]. VIN характеризуется атипией эпителиальных клеток, пролиферацией атипичных базальных клеток в эпителии вульвы. Термин VIN введен в начале 1980-х годов для обобщения понятий диспластических поражений и карциномы вульвы. До 1980-х годов в литературе встречались такие названия, как эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна и гиперпластическая дистрофия с атипией [4]. В 2004 г. Международное общество по изучению вульвовагинальных заболеваний ввело

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мгерян Анна Нерсесовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: docanna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0574-1230

Назарова Нисо Мирзоевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: grab2@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9499-7654

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

[✉]Anna N. Mgeryan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: docanna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0574-1230

Niso M. Nazarova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: grab2@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9499-7654

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

новую классификацию VIN на основе морфологических и патогенетических критериев:

- VIN обычного типа (uVIN);
- дифференцированный тип VIN (dVIN);
- неклассифицированный тип VIN (VIN NOS);

В 2015 г. Международным обществом по изучению вульвовагинальных заболеваний принята современная классификация VIN: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, связанное с ВПЧ-инфекцией (uVIN1/LSIL, uVIN 2,3/HSIL), или:

- плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы низкой степени выраженности – **LSIL**, которое включает uVIN1, плоскую кондилому и ВПЧ-носительство;
- плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы высокой степени выраженности – **HSIL** (VIN2 и VIN3) или uVIN;
- dVIN, не ассоциированный с ВПЧ-инфекцией [5, 6].

Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени, ассоциированное с ВПЧ-инфекцией (uVIN), чаще всего встречается у женщин репродуктивного возраста (25–45 лет) и нередко в сочетании с другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями аногенитальной области. Многочисленные исследования в области изучения этиологии uVIN показали, что более чем в 80% случаев выявляется ВПЧ-инфекция, причем в преобладающем большинстве случаев обнаруживается ВПЧ 16, 33 и 18-го типа [7]. Широко известно, что ВПЧ-инфекция является наиболее значимым этиологическим фактором развития рака шейки матки. ВПЧ представляет собой большое семейство с систематической классификацией пяти родов (α , β , γ , μ , ν), 48 видов и 206 типов. Способность конкретных типов ВПЧ вызывать рак различна, основываясь на этом, Международное агентство по изучению рака (IARC) составило собственную классификацию ВПЧ: 12 ВПЧ канцерогенных типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) группы IARC 1, 2A – вероятно канцерогенные (68-й тип), возможно канцерогенные типы (26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97; группа IARC 2B) и другие типы низкого риска (ВПЧ 6, 11, 42, 44; Группа IARC 3) [8].

В большинстве случаев иммунитет справляется с инфекцией самостоятельно в течение одного года, однако в некоторых случаях возникает персистенция папилломавирусной инфекции. Известно, что длительная персистенция ВПЧ высокого риска обуславливает злокачественное перерождение uVIN.

Состояние иммунной системы играет главенствующую роль в персистенции ВПЧ-инфекции [9]. Так, в исследованиях K. Meeuwis и соавт. наглядно демонстрируется, что риск озлокачествления uVIN у пациенток с иммуносупрессивными заболеваниями в 50 раз выше по сравнению с общей популяцией [10].

Как известно, онкопротеины E6 и E7 ВПЧ встраиваются в хромосому инфицированных клеток, стимулируют их пролиферацию и вызывают нарушение их дифференцировки и созревания. И как ответ на экспрессию онкобелка E7 происходит стимуляция пролиферации клеток, способствующая повышению уровней экспрессии p16, Ki-67 [11, 12]. Онкобелок E6 ВПЧ может привести к дисфункции гена-супрессора опухоли p53, в то время как E7 может инактивировать ген-супрессор опухоли ретинобластомы (pRb), что приводит к сверхэкспрессии p16ink4a и p14arf и гиперпролиферации инфицированных клеток. Большинство поражений uVIN является положительным при иммуногистохимическом анализе на p16ink4a и p14arf [13].

В ряде исследований показано, что около 1/3 случаев карциномы вульвы развивается на фоне uVIN и ассоциировано с ВПЧ [14, 15].

В отличие от uVIN dVIN, как правило, развивается на фоне хронических воспалительных заболеваний вульвы, склерозирующего лишая, встречается у женщин в постменопаузе и с большей вероятностью прогрессирует до плоскоклеточного рака вульвы за более короткий период [16].

Роль ВПЧ при развитии uVIN достаточно широко обсуждается и в настоящее время общепринята.

При дифференцированном типе интраэпителиальной неоплазии вульвы (dVIN) выявлена его ассоциация с мутациями TP53. Так, недавнее исследование целового секвенирования показало наличие ряда мутаций, таких как NOTCH1 и HRAS, при dVIN. Обнаружено, что NOTCH1 присутствовал в 20% случаев dVIN, а HRAS – в 10% dVIN. В случаях ВПЧ-негативного рака вульвы в 33,3% случаев имели место мутации NOTCH1, а в 27,8% – мутации HRAS, что предполагает роль NOTCH1 и HRAS в развитии рака вульвы. Также обнаружено, что у пациенток с плоскоклеточным раком вульвы присутствует несколько дополнительных мутаций, таких как CDKN2A, PIK3CA и PPP2R1A, которых нет при dVIN [17].

Факторами риска развития uVIN являются постменопаузальный возраст, дерматозы вульвы, наличие CIN в анамнезе, ранняя менопауза, диабет, ожирение, хронические воспалительные процессы вульвы. Также к факторам риска развития uVIN относят иммунодефицитные состояния и заболевания. Считается, что курение является одним из наиболее значимых факторов риска и совместно с ВПЧ-инфекцией способствует развитию дисплазии вульвы [18].

В 18–52% случаев uVIN сочетается с дисплазией аногенитальной области, шейки матки [16, 19], что предполагает проведение комплексного обследования (шейки матки, влагалища, анальной области) таких пациенток.

К наиболее часто встречаемым жалобам относят зуд в области вульвы, боль, ощущение инородного тела, дискомфорт [20, 21], однако в 20% случаев uVIN протекает бессимптомно.

Клиническая картина при uVIN весьма разнообразна. При осмотре очаги поражения обычно мультифокальны, различаются по локализации на вульве, количеству, размерам, форме, цвету и толщине поражений, нередко локализируются на малых половых губах, приподняты. Контуры пораженных участков иногда четко очерчены, но могут быть и неправильной формы в виде белых или эритематозных пятен или папул (могут сливаться, образуя бляшки). В 10% случаев uVIN может быть представлен очагами гиперпигментации [22].

Диагностика uVIN включает в себя визуальный осмотр, вульвоскопию, определение ВПЧ методом полимеразной цепной реакции, цитологическое исследование мазков с вульвы, прицельную биопсию с подозрительных участков (Панч-биопсия, радиоволновая и т.д.), с гистологическим исследованием материала [23, 24]. Необходимо отметить, что цитологическое исследование является менее чувствительным методом диагностики uVIN, чем при заболеваниях шейки матки и влагалища [25, 26], что, по мнению исследователей, связано с отсутствием забора материала в связи с утолщенным кератиновым слоем. По данным V. Kesić и соавт., проведение цитологического исследования для диагностики uVIN неинформативно [1].

Вульвоскопия является диагностически значимым методом для обследования вульвы и при наличии поражений позволяет выделить их локализацию и точные границы. Особенности тканей вульвы (толщина кожи, сосудистый

Таблица 1. Иммуногистохимические маркеры, используемые в дифференциальной диагностике HSIL [35]**Table 1. Immunohistochemical markers used in high grade squamous intraepithelial lesion differential diagnosis [35]**

Заболевание	Маркеры							
	P16	CK7	CK20	P63/p40	GCDPF	CDX2	GATA3	S100
HSIL вульвы	+	-/+	-	+	-	-	-/+	-
LSIL вульвы	-/+	-/+	-	+	-	-	-/+	-
Болезнь Педжета (первичная)	-/+	+	-	-	+	-	+	-
Педжетоидное распространение аденокарциномы (болезнь Педжета, вторичная)	-	-	+	-	-	+	-	-
Педжетоидное распространение урогенитальной карциномы (болезнь Педжета, вторичная)	-/+	+	+	+/-	-	-	+	-
Меланома	-	-	-	-	-	-	-	+

рисунок) определяют проявление различных ее поражений. Так, толщина кожи варьируется в разных областях вульвы, а участки пигментации могут замаскировать сосудистый рисунок и пунктация, мозаика может быть менее выражена при диагностике VIN в сравнении с аналогичными изменениями шейки матки [27]. Выраженные изменения эпителия вульвы (грубая пунктация и мозаика) встречаются реже и выявляются на внутренней части малых половых губ, где эпителий не содержит кератинового слоя.

Таким образом, участки ацетобелого эпителия являются наиболее частыми вульвоскопическими проявлениями патологии вульвы. Однако по сравнению с эпителием шейки матки раствор уксусной кислоты оказывает менее заметное действие при нанесении на вульву из-за ороговевшей кожи. В связи с этим использование 5% раствора уксусной кислоты для проведения пробы должно быть достаточно продолжительным (2–3 мин) для определения слабо выраженных или выраженных изменений эпителия вульвы. Следует отметить, что вульвоскопия не является специфической – обладает высокой чувствительностью (97%), но низкой специфичностью (40%) для верификации интраэпителиальных поражений высокой степени тяжести [28].

Характерными признаками uVIN (HSIL) при вульвоскопии являются папулы и бляшки с ровной или бородавчатой поверхностью, гиперпигментация, множественные участки ацетобелого эпителия, выступающие над поверхностью. В ряде случаев визуализируется атипия сосудов, для которой характерны горизонтальный рост сосудов и грубая неравномерная пунктация и/или мозаика.

Вульвоскопия позволяет установить границы поражения, выявить очаги, не определяющиеся невооруженным глазом.

Основополагающим методом диагностики интраэпителиальной вульварной неоплазии является биопсия пораженного участка с последующим гистологическим исследованием. Панч-биопсия является наиболее приемлемым методом диагностики заболеваний вульвы ввиду малой инвазивности и не требует специальной подготовки. Выполняется при любых заболеваниях вульвы как с лечебной, так и диагностической целью. Предварительно обезболив область предполагаемой биопсии 1–2% раствором лидокаина, перпендикулярно погружают стилет Панча на глубину 5 мм. После этого вытягивается стилет, пинцетом убирается биоптат и отправляется на гистологическое исследование [24].

В 1943 г. R. Knight описал основные морфологические особенности uVIN, которые остаются актуальными и на сегодняшний день:

- 1) гиперкератоз и паракератоз;
- 2) акантоз с булавовидными сетчатыми гребнями;
- 3) дезориентация клеток, начинающаяся над базально-клеточным слоем, с переменным расширением к поверхности;

4) слипание ядер с митотическими фигурами;

5) неповрежденная базальная мембрана [29].

В биоптате при uVIN (HSIL) определяются клеточная атипия эпителия с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, неровность контура ядер, многоядерные клетки, утрата полярности, плеоморфизм, митозы и апоптотические тельца. В 1/3 случаев uVIN распространяется на фолликулярный эпителий или на саленные железы. Отмечается также отложение амилоида в коже пораженного участка [30]. При иммуногистохимическом исследовании при поражениях uVIN выявляется положительная реакция на p16ink4a и p14arf, но отрицательная на p53 [31].

В зависимости от морфологической картины uVIN подразделяется на бородавчатый и базалоидный типы, хотя во многих случаях наблюдается смешанная морфология. *Бородавчатый (кондиломатозный)* тип имеет шиповидную или сосочковидную поверхность с глубокими и широкими сетчатыми гребнями и наличием койлоцитов, дискератотических и многоядерных клеток. *Базалоидный (или недифференцированный, или плоский тип)* характеризуется наличием базалоидных клеток, обычно заменяющих всю толщину эпителия.

Ряд исследователей предполагают, что базалоидный тип uVIN прогностически более неблагоприятный, чем бородавчатый тип [32].

В отличие от uVIN при dVIN часто отсутствует атипия всей толщи эпителия, а умеренная или выраженная клеточная атипия ограничивается только базальными и парабазальными клетками эпидермиса (нижние 2–3 слоя эпителия). Диагностически более ценными для установления dVIN являются наличие атипичного митоза в базальном слое, атипия базальных клеток, выступающие ядрышки, дискератоз, а также удлинение и анастомоз сетчатых гребней [33].

Однако согласно данным исследований только атипия базального слоя может считаться диагностически значимой, остальные признаки лишь подтверждают наличие dVIN [34].

В табл. 1 представлены иммуногистохимические маркеры для диагностики HSIL [35].

Маркер пролиферации клеток Ki-67 используют как дополнительный критерий при диагностике HSIL. Окрашивание данного маркера в норме ограничено базальными клетками, но при HSIL захватывает средние и верхние отделы эпителия. Следует учитывать, что иногда более распространенное окрашивание Ki-67 определяется при реактивных процессах или в ходе репарации тканей. Атипичные клетки при HSIL вульвы могут колонизировать волосные фолликулы и саленные железы, имитируя инвазивную карциному. Для инвазивного процесса в вульве характерны выраженная плоскоклеточная дифференцировка в эпителиальных гнездах, отпочковывающихся в строму, сложная архитектура опухоли и нечеткая граница эпителиально-стромального

перехода, стромальная реакция в виде демоплазии, отека и воспаления [36].

Существует мнение о том, что современные клинические и гистологические классификации не в состоянии определить риск развития плоскоклеточного рака вульвы (VSCC) при высокой степени интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN), что делает прогностические биомаркеры крайне необходимыми. N. Thuijs и соавт. изучили 12 маркеров метилирования ДНК (GHSR; SST; ZIC1; ASCL1; LHX8; ZNF582; CADM1; MAL; miR 124-2; FAM19A4; PHACTR3; PRDM14) клетки при плоскоклеточном интраэпителиальном поражении высокой степени злокачественности (HSIL) и дифференцировали VIN (dVIN) без VSCC в HSIL и dVIN, граничащих с VSCC, относительно здоровых тканей вульвы. Маркеры метилирования показали значительно более высокие уровни метилирования как у пациенток с VIN, граничащих с VSCC, так и у женщин с VSCC, в то время как VIN без VSCC демонстрировал гетерогенный паттерн метилирования. Таким образом, авторы пришли к выводу, что высокий риск канцерогенеза вульвы связан с повышенным метилированием ДНК. Более высокие уровни метилирования ДНК при VIN, по-видимому, отражают более высокий риск развития рака, что подчеркивает высокий потенциал биомаркеров метилирования ДНК при диагностике VIN [37].

Терапия

Все лечебные мероприятия проводятся только после получения результатов вирусологического, бактериологического и гистологического исследований, подтверждающих диагноз.

При гистологической верификации VIN2–VIN3 показана консультация онколога, с дальнейшим хирургическим лечением.

Главной целью лечения uVIN является удаление патологического участка на вульве, улучшение субъективных симптомов и снижение риска рецидива. В этой связи на сегодняшний день хирургический метод лечения является основополагающим при uVIN [18, 22].

При хирургическом лечении проводится широкое иссечение патологических очагов, со свободным отступом от границ поражения на 5–10 мм и глубиной 2 мм в области без роста волос и 4 мм в волосистой части. При значительной распространенности поражения – вульвэктомия. После хирургического лечения у большинства пациенток отмечается стойкая ремиссия. Частота рецидивов в среднем составляет 50%, причем мультифокальные поражения подвержены более высокому риску рецидива и прогрессирования, чем однофокальные [38]. Прогрессирование заболевания до карциномы составляет 11,2% [39].

Лазерная CO₂-вапоризация является альтернативой хирургическому вмешательству при uVIN. После соответствующей анестезии проводится лазерная вапоризация пораженных участков. Однако существует высокий риск травмирующего воздействия данного метода, так как глубокая коагуляция вызывает деформацию вульвы. Отмечаются также частые рецидивы заболевания на деформированной вульве после лечения [3].

Помимо хирургического лечения существуют консервативные методы терапии (имихимод, цидофир), фотодинамическая терапия, необходимые для ограничения хирургических вмешательств у пациенток с uVIN. Однако, учитывая отсутствие достоверных данных о высокой их эффективности, безопасности и наличии местных побочных эффектов, в нашей стране применение их в терапии uVIN не рекомендуется [2].

Имихимод, 1-(2-метилпропил)-1Н-имидазол[4,5-с]хинолин-4-амин (также известный как R-837 и S-26308), представляет собой ненуклеозидный гетероциклический амин, который относится к модификаторам иммунного ответа. Исследования *in vivo* показали, что имихимод является мощным индуктором интерферона α, фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6. На животных моделях имихимод продемонстрировал мощные противовирусные и противоопухолевые эффекты [2]. Имихимод 5% действует через толл-подобный рецептор (TLR7), индуцируя активацию Т-клеток и высвобождение провоспалительных цитокинов [9, 40]. Существуют данные о том, что 16-недельный курс терапии (местное лечение) имихимодом или цидофовиром может эффективно лечить около 1/2 случаев uVIN [38]. В крупнейшем проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проанализировано 52 случая, из которых у 35% женщин установлена 100% эффективность [41].

Цидофовир – ациклическое фосфонатное производное нуклеотида с широким спектром противовирусного (ДНК) действия. Это единственный препарат целенаправленного противовирусного действия, используемый для местного лечения предраковых или кондиломатозных поражений нижнего отдела генитального тракта и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (папилломатоз дыхательных путей). Участки поражений, обработанные цидофовиром, подвергаются некрозу без повреждения нормальной кожи соседних участков. Негативное влияние на соблюдение режима лечения оказывают боль и жжение. В одном пилотном исследовании 12 пациенток самостоятельно через день применяли 1% гель с цидофовиром. Лечение продолжали в течение 16 нед. У 4 из 8 пациенток наблюдалась полная регрессия. У остальных 4 лечение оказалось неэффективным либо наблюдалась персистенция скрытой ВПЧ-инфекции. У 1 из 4 пациенток выявлен инвазивный рак [3, 42].

Фотодинамическая терапия представляет собой местное воздействие 5-аминолевулиновой кислоты, которая в сочетании с нетепловым светом приводит к гибели пораженных клеток, стимулируя местное воспаление, которое активирует антигенпрезентирующие клетки и индуцирует эффекторные Т-клетки. Проведено несколько нерандомизированных и неконтролируемых исследований uVIN с частотой ответов, варьирующейся от 0 до 71%, при этом однофокальные поражения реагировали лучше, чем мультифокальные, пигментированные и высокодифференцированные поражения [43, 44]. При этом частота рецидивов (около 48%) оказалась аналогична лазерной вапоризации и хирургическому вмешательству [45].

Профилактика

На сегодняшний день вакцинация против ВПЧ является основополагающим методом профилактики и снижения заболеваемости uVIN [46].

В исследованиях показано, что четырехвалентная вакцина предотвращает VIN, связанный с ВПЧ-16 и ВПЧ-18, почти у 100% женщин и приводит к снижению частоты рака вульвы, ассоциированного с ВПЧ [47–49].

В ретроспективном исследовании E. Joura и соавт. (n=17 22) исследовали взаимосвязь развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний и вакцинации. Результаты исследования продемонстрировали снижение риска возникновения uVIN и кондилом у вакцинированных от ВПЧ женщин на 35 и 64% соответственно [46].

Согласно результатам исследований вакцинация против ВПЧ потенциально предотвращает развитие инвазивного

рака шейки матки (66,2%), анального канала (79,4%), ротоглотки (60,2%) и влагалища (55,1%), полового члена (47,9%), вульвы (48,6%) – 24 858 случаев в год [50–52].

Рядом авторов отмечена перекрестная защита против других типов ВПЧ (ВПЧ 31, 33, 45), что также может способствовать снижению частоты возникновения uVIN и рака вульвы [53–56].

Диспансеризация

После удаления пораженных участков uVIN пациенткам рекомендуется наблюдение. Диспансеризация проводится через 6 и 12 мес после лечения (гинекологический осмотр, цитология, вульвоскопия). При иммуносупрессивных состояниях, при высоких рисках рецидива заболевания – наблюдение 1 раз в 4 мес в течение 2 лет, далее 2 раза в год в течение 10 лет [19].

Заключение

Вульварная интраэпителиальная неоплазия является актуальной проблемой современной медицины. Своевременная диагностика, профилактика (вакцинация против ВПЧ-инфекции) ВПЧ-ассоциированных заболеваний и лечение заболеваний вульвы на раннем этапе позволят снизить частоту uVIN и предотвратить развитие рака вульвы.

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

- Kesic V, Vieira-Baptista P, Colleen K. Stockdale Early Diagnostics of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Cancers*. 2022;14(7):1822.
- Preti M, Igidbashian S, Costa S, et al. VIN usual type—from the past to the future. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:531.
- Зароченцева Н.В., Дзиджихия Л.К. Интраэпителиальная неоплазия вульвы: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(1):44–53 [Zarochentseva NV, Dzidzhikhia LK. Vulvar intraepithelial neoplasia: current approach to the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(1):44–53 (in Russian)].
- Wilkinson EJ, Kneale BL, Lynch FW. Report of the ISSVD terminology committee: VIN. *J Reprod Med*. 1986;31:973–4.
- Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. *Histopathology*. 2020;76:128–38.
- Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology

of vulvar squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20:11–4.

- Bonvicini F, Venturoli S, Ambretti, et al. Presence and type of oncogenic human papillomavirus in classic and in differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and keratinizing vulvar squamous cell carcinoma. *J Med Virol*. 2005;77:102–6.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr. *Eval Carcinog Risks Hum*. 2012;100:1–441.
- van Seters M, Beckmann I, Heijmans-Antonissen C, et al. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cancer Res*. 2008;68:6617–22.
- Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, et al. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2010;23:191–9.
- Liu Y, Alqatari M, Sultan K, et al. Using p16 immunohistochemistry to classify morphologic cervical intraepithelial neoplasia 2: correlation of ambiguous staining patterns with HPV subtypes and clinical outcome. *Hum Pathol*. 2017;66:144–51.
- Miralpeix E, Genoves J, Maria Sole-Sede-no J, et al. Usefulness of p16INK4a staining for managing histological high-grade squamous intraepithelial cervical lesions. *Mod Pathol*. 2016;30:304–10.
- O'Neill CJ, McCluggage WG. p16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:8–15.
- WHO, 2014.
- Bornstein J. Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (4th edn). International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014.
- Liang S. Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Brief Review of Clinicopathologic Features. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(6):768–71.
- Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, et al. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):143–57.
- Левченко В.С., Гребенкина Е.В., Илларионова Н.А., и др. Вульварная интраэпителиальная неоплазия. Обзор литературы. *Онкохирургическая репродуктивная система*. 2021;17(3):114–20 [Levchenko VS, Grebenkina EV, Illarionova NA, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia. Literature review. *Tumors of female reproductive system*. 2021;17(3):114–20 (in Russian)].
- Ramírez M, Andía D, Bosch JM, et al. AEPCC-Guadalupe: neoplasia vulvar intraepithelial (VIN). Publicaciones AEPCC, 2015.
- Wölber L, Prieske K, Mendling W, et al. Vulvar Pruritus—Causes, Diagnosis and Therapeutic Approach. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;116:126–33.
- Ингер А., Ашфак Х. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы. Диагностика и лечение. Под ред. С.И. Роговской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; с. 312 [Inger A, Ashfak KH. Predrakovyie zabolevaniia sheiki matki, vlagalishcha, vul'vy. Diagnostika i lecheniie. Pod red. SI Rogovskoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; p. 312 (in Russian)].
- Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(7):1051–62. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2014
- van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IA, de Hullu JA. Review of squamous premalignant vulvar lesions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(2):131–56.
- Эстетическая гинекология. Под ред. проф. И.А. Аполихиной, акад. РАН Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Esteticheskaja ginekologija. Pod red. prof. IA Apolikhinoi, akad. RAN GT Sukhikh. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
- Bae-Jump VL, Bauer M, Van Le L. Cytological Evaluation Correlates Poorly with Histological Diagnosis of Vulvar Neoplasias. *J Low Genit Tract Dis*. 2007;11:8–11.
- Einden LCGVD, Grefte JMM, Avoort IAMVD, et al. Cytology of the vulva: Feasibility and preliminary results of a new brush. *Br J Cancer*. 2011;106:269–73.

27. Micheletti L, Preti M, La Monica F. La vulvoscopy, no debe ser destinada como el examen colposcopico de la vulva. *Arch Med Actual Tracto Genit Inf.* 2011;3:29-34.
28. Santoso JT, Likes W. Colposcopic acetowhiting of vulvar lesion: A validity study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:387-90.
29. Knight RVD. Bowen's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1943;514-24.
30. Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20:16-30.
31. Santegoets LA, van Baars R, Terlou A, et al. Different DNA damage and cell cycle checkpoint control in low- and high-risk human papillomavirus infections of the vulva. *Int J Cancer.* 2012;130:2874-85.
32. Scurry J, Wilkinson EJ. Review of terminology of precursors of vulvar squamous cell carcinoma. *J Low Genit Tract Dis.* 2006;10:161-9.
33. van den Einden LC, de Hullu JA, Massuger LF, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013;26(6):874-80.
34. Reutter JC, Walters RA, Selim MA. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: what criteria do we use in practice? *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(3):261-6.
35. Yang EJ, Kong CS, Longacre TA. Vulvar and Anal Intraepithelial Neoplasia: Terminology, Diagnosis, and Ancillary Studies. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(3):136-50.
36. Неинфекционные дерматозы вульвы. Диагностика, лечение. Иллюстрированное руководство для врачей. Под ред. проф. И.О. Смирновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; с. 200 [Neinfektsionnyie dermatozy vul'vy. Diagnostika, lecheniie. Illyustrirovannoie rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. prof. IO Smirnovoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2021; p. 200 (in Russian)].
37. Thuijs NB, Berkhof J, Özer M. DNA methylation markers for cancer risk prediction of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2021;148:2481-8.
38. Lawrie TA, Nordin A, Chakrabarti M, et al. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1):CD011837.
39. Van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer.* 2009;45:851-6.
40. Meyer T, Stockfleth E. Clinical investigations of toll-like receptor agonists. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17(7):1051-65.
41. Terlou A, van Seters M, Ewing PC, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol.* 2011;121:157-62.
42. Аппар Б.С., Броцман Г.Л., Шпитцер М., Ференци А. Клиническая кольпоскопия. Пер. с англ. Под ред. В.Н. Прилепской. М.: Практическая медицина, 2012; с. 492 [Apgar BS, Brotsman GL, Shpitser M, Ferentsi A. Klinicheskaja kol'poskopiia. Per. s angl. Pod red. VN Prilepskoj. Moscow: Prakticheskaja meditsina, 2012; p. 492 (in Russian)].
43. Fehr MK, Hornung R, Degen A, et al. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med.* 2002;30(4):273-9.
44. Zawislak A, Donnelly RF, McCluggage WG, et al. Clinical and immunohistochemical assessment of vulvar intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009;6(1):28-40.
45. Hillemanns P, Wang X, Staehle S, et al. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):271-5.
46. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ.* 2012;344:e1401.
47. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:325-39.
48. Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res.* 2009;2:868-78.
49. Jemal A, Simard EP, Dorell C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus(HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):175-201.
50. Saraiya M, Unger E, Thompson T, et al. US assessment of HPV types in cancers: Implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:6:1-12.
51. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Под ред В.Г. Прилепской, Г.Т. Сухих. М.: МЕДпресс-информ, 2020 [Diagnostika, lecheniie i profilaktika tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii. Pod red VG Prilepskoj, GT Sukhikh. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian)].
52. 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., 2019 [Sukhikh GT, Prilepskaia VN, Ashrafian LA, et al. Diagnostika, lecheniie i profilaktika VPCH-assotsirovannykh zaboolevanii sheiki matki v akushersko-ginekologicheskoi praktike. Uchebnoie posobiie. Moscow, 2019 (in Russian)].
53. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet.* 2009;374(9686):301-14.
54. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16–26 years. *J Infect Dis.* 2009;199(7):926-35.
55. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and the HPV-6/11/16/18 vaccine for oncogenic non-vaccine types HPV-31 and HPV-45 in healthy women aged 18–45 years. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1359-73.
56. Kemp TJ, Hildesheim A, Safaeian M, et al. HPV16/18 L1 VLP vaccine induces cross-neutralizing antibodies that may mediate crossprotection. *Vaccine.* 2011;29(11):2011-4.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Мастодиния. Современные данные о причинах, течении, диагностике и подходах к коррекции

О.Я. Лещенко✉

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Аннотация

Мастодиния является частым клиническим симптомом в общей врачебной и гинекологической практике. Задачи данного библиографического обзора: провести анализ научных сведений об эпидемиологии мастодинии/масталгии, о влиянии на качество жизни, противоречиях в определении этиологии, сформулировать диагностическую концепцию, классификацию, лечение, а также выяснить терапевтические эффекты Vitex Agnus-Castus. Проведен поиск научных публикаций в основных исследовательских базах данных, CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, Google Scholar, ELibrary за последние 30 лет; использованы термины «масталгия/mastalgia», «мастодиния/mastodynia», «прудняк/Vitex Agnus-Castus», «боль в груди», «боль в молочных железах/chest pain, breast pain». Патопатология мастодинии объясняется не одним механизмом, а разными причинами с независимыми путями формирования болезненных ощущений. Большинство исследований подчеркнули важность правильной классификации боли в молочных железах для точной диагностики и эффективной терапии, чтобы уменьшить частоту и выраженность эпизодов боли и улучшить качество жизни при минимизации побочных эффектов. Препараты на основе Vitex Agnus-Castus являются безопасными и эффективными в лечении мастодинии.

Ключевые слова: масталгия, мастодиния, Vitex Agnus-Castus, боль в груди, боль в молочных железах

Для цитирования: Лещенко О.Я. Мастодиния. Современные данные о причинах, течении, диагностике и подходах к коррекции. Гинекология. 2023;25(3):282–289. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202341

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Mastodynia: Current data on the causes, course, diagnosis, and treatment approaches. A review

Olga Ya. Leshchenko✉

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Abstract

Mastodynia is a common clinical symptom in general medical and gynecological practice. The objectives of this literature review are to analyze scientific information on the epidemiology of mastodynia/mastalgia, the impact on quality of life, inconsistencies in the etiology determination, to formulate a diagnostic concept, classification, and treatment, and to assess the therapeutic effects of Vitex Agnus-Castus. Scientific publications over the past 30 years were searched in the main research databases, CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, Google Scholar, and ELibrary, using the terms "mastalgia," "mastodynia," "Vitex Agnus-Castus," "chest pain," "chest pain, breast pain." The pathophysiology of mastodynia is multifaceted, with various etiology factors and independent ways of pain occurrence. Most studies have emphasized the importance of correctly classifying breast pain for accurate diagnosis and effective therapy to reduce the frequency and severity of pain episodes and improve quality of life while minimizing side effects. Vitex Agnus-Castus is safe and effective in the treatment of mastodynia.

Keywords: mastalgia, mastodynia, Vitex Agnus-Castus, chest pain, breast pain

For citation: Leshchenko OYa. Mastodynia: Current data on the causes, course, diagnosis, and treatment approaches. A review. Gynecology. 2023;25(3):282–289.

DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202341

Введение

Мастодиния – это медицинский термин симптома болезненных ощущений в молочных железах, также обозначаемый как масталгия, в большинстве случаев имеет доброкачественную этиологию и выявляется у 60–70% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Отмечено, что многие женщины с мастодинией обращаются за врачебной помощью только из-за боязни рака молочной железы (РМЖ) [3]. Альтернативной причиной обращения является влияние боли в молочных железах на качество жизни [4–6].

Мастодиния ассоциирована с предменструальным синдромом (ПМС), фиброзно-кистозной мастопатией, психологическими расстройствами и редко РМЖ. Некоторые

эксперты считают, что только 15% женщин с мастодинией нуждаются в обезболивающей терапии, причем стратегией первого выбора видятся немедикаментозные подходы, такие как механическая поддержка груди, диетические рекомендации, психотерапия [2, 4]. В некоторых публикациях отмечается, что поздний старт терапии приводит к тяжелым рецидивам мастодинии и снижению качества жизни [6, 7].

Препараты, традиционно назначаемые при выраженной мастодинии (даназол, бромокриптин, тамоксифен), плохо переносятся, имеют большое количество противопоказаний, и, кроме того, за последние 15–20 лет рандомизированные исследования этих групп препаратов не проводились [8–10]. Мы проанализировали научную литературу с целью изуче-

Информация об авторе / Information about the author

✉Лещенко Ольга Ярославовна – д-р мед. наук, гинеколог-эндокринолог, врач высшей категории, гл. науч. сотр. отд. научных технологий ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: loyairk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5335-1248

✉Olga Ya. Leshchenko – D. Sci. (Med.), Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems. E-mail: loyairk@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5335-1248

ния терапевтического влияния одного из распространенных растений, *Vitex Agnus-Castus* (VAC, витекс священный, прутняк обыкновенный), на выраженность и продолжительность циклической мастодинии, его побочных эффектов по сравнению с плацебо или любыми другими препаратами.

Цель работы – проанализировать научные данные по эпидемиологии мастодинии/масталгии, ее влиянию на качество жизни; оценить противоречия в этиологии, определить диагностическую концепцию, классификацию, а также возможности терапии и роль VAC в коррекции болей в молочных железах у женщин.

Проведен поиск научных публикаций за последние 30 лет в основных исследовательских базах данных, CochraneLibrary, PubMed, Science Direct, Google Scholar, eLibrary; использованы понятия «масталгия/mastalgia», «мастодиния/mastodynia», «прудняк/Vitex Agnus-Castus (VAC)», «боль в груди», «боль в молочных железах/chest pain, breast pain». Ограничения поиска: полные тексты (обзоры, метаанализы, клинические испытания) на иностранных и русском языках. По результатам выявлено 158 документов, соответствующих критериям поиска, из которых 69 статей отобраны на основании их актуальности и общепринятых стандартов качества исследований.

Статистика, варианты, причины, клинические проявления

На определенных этапах жизни 60–70% женщин испытывают разную степень боли в молочных железах, а в 10–20% случаев эта боль описывается как сильная [11, 12]. Анализ литературы выявил две основные проблемы пациенток с мастодинией: потенциальное развитие РМЖ и наличие сильной боли, влияющей на качество жизни [4]. Большинство исследователей этого вопроса считают важной задачей врача успокоить пациентку, исключить РМЖ, выяснить причины этих болей и в соответствии с причиной подобрать терапию [2, 4, 13]. Распространенность боли в молочных железах различается в зависимости от этнической принадлежности. Всего лишь 5% женщин азиатского происхождения сообщают о мастодинии, в то время как исследования в Великобритании выявили 60% женщин [2].

Циклическая боль в молочных железах возникает за 1–2 нед до менструации, чаще ее испытывают пациентки 30–40 лет [7]. Обычно ощущается диффузно в обеих молочных железах, с возможной иррадиацией в плечо и подмышечную впадину, ее выраженность зачастую снижается/купируется с началом менструации. Циклическая мастодиния спонтанно разрешается у 20% пациенток и сохраняется у 65% после лечения [11, 14]. Она также может разрешиться гормональным событием, таким как беременность или менопауза, поэтому патогенетическим фактором ее возникновения считается гормональная стимуляция паренхимы молочной железы, особенно в конце лютеиновой фазы менструального цикла [4, 11, 15]. У многих женщин мастодиния наблюдается на протяжении многих лет, вплоть до менопаузы, если ее не лечить [6].

Нециклическая мастодиния – односторонняя боль, чаще локализуется в определенном квадранте молочной железы и наблюдается у пациенток старшей возрастной группы, от 40 до 55 лет, особенно в перименопаузе [15]. Описано несколько объективных причин нециклической мастодинии, включая кисты, перидуктальный мастит, растяжение связок Купера, травматический жировой некроз, болезнь Мондора, диабетическую мастопатию и новообразования [12, 15]. Нециклическая боль в молочных железах может возникать в результате изменений анатомических структур, предшествующей травмы грудной клетки или хирургического вме-

шательства, повреждения мышц или суставов. Данный вид боли может разрешиться без лечения в 50% случаев, а лечению поддается сложнее [12].

Некоторые **заболевания, не связанные с молочной железой**, могут имитировать мастодинию. Среди них реберный хондрит, или синдром Титце (болевого синдром хрящевых реберных соединений), боль в нервных корешках, как при шейном спондилите, и опоясывающий герпес. Боль в груди может возникать по разным причинам, таким как ишемическая болезнь сердца, билиарная боль и пептическая язва [12, 15, 16, 25].

В Великобритании проведено лонгитудинальное исследование, в котором оценивали тип и длительность мастодинии у 258 женщин с болями в молочных железах, которых обследовали дважды: исходно и через 2–7 лет после этого. Боль сохранялась у 65% при повторном визите, была циклической у 2/3. В случае купирования имела место в среднем на протяжении 6,8 года, а при наличии на контрольном осмотре – от 2 до 30 лет. Облегчение или существенное уменьшение выраженности боли в 22% случаев оказалось спонтанным, а в остальных ассоциировано с гормонально связанным событием (менопаузой, беременностью или использованием оральных контрацептивов – ОК).

Циклическая мастодиния, которая проявилась до 20 лет, характеризовалась затяжным течением. Среди пациенток с нециклической болью часть испытала облегчение в среднем через 3 года, у других боли сохранялись на протяжении 3–22 лет. В 1-м случае облегчение было спонтанным и редко сопровождалось гормонально связанным событием. Около 70% женщин как с циклической, так и с нециклической мастодинией считали, что их боль требует активного лечения. Это исследование показало, что тип боли и возраст пациентки при манифестации мастодинии могут в некоторой степени позволить предсказать ее будущее течение и помочь в выборе терапии [15].

Эндокринные и другие нарушения как причины мастодинии

Точная этиология данного состояния остается невыясненной. Однако есть мнение, что повышенная чувствительность ткани молочной железы к гормональным изменениям во время менструального цикла играет важную роль в развитии циклической мастодинии. Более того, эта циклическая боль часто купируется при беременности или менопаузе, что подтверждает роль гормональных изменений [7, 11, 16].

Исследователи выделяют три основных теории относительно этиологии циклической боли: увеличение секреции эстрогенов (относительное или абсолютное), недостаточная выработка прогестерона (относительная или абсолютная), гиперпролактинемия [16]. Есть данные, которые не подтверждают первые две теории, поскольку обнаружено, что уровни гормонов не имеют значимых различий у женщин с мастодинией и без нее; однако есть и другие исследования, показывающие значительно сниженный уровень прогестерона в лютеиновую фазу, что подтверждает вторую теорию [17, 18].

Согласно результатам F. Peters и соавт (1981 г.) у женщин с мастодинией выявлены относительно высокие уровни пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [19]. Высвобождение ПРЛ, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов значительно выше у пациенток с циклической мастодинией, чем в контрольной группе. Кроме того, базальные уровни тиреотропина, Т3 и Т4 находились в пределах нормы у всех женщин, что свидетельствует о нормальном статусе щитовидной железы при доброкачественных заболеваниях молочной железы [20].

Основным патофизиологическим объяснением циклической боли в молочных железах является ее связь с лютеиновой фазой менструального цикла, а снижение ее выраженности происходит с началом менструации. Периодический дискомфорт связан с повышением уровня эстрогенов, которые стимулируют пролиферацию протокового эпителия молочной железы, и одновременно с этим снижается прогестероновая стимуляция стромы. Увеличение уровня ПРЛ, вызывающее повышенную секрецию протоков, также способствует боли и отеку в этой фазе. Некоторые авторы считают, что развитие циклической мастодинии на фоне гормональной терапии, такой как ОК и заместительная гормональная терапия (ЗГТ), а также купирование циклической мастодинии во время беременности/лактации и менопаузы являются обоснованием ее гормональной этиологии [11, 21–24].

Есть данные о связи приема некоторых лекарственных препаратов с болями в молочных железах: ОК, гормональная терапия эстрогенами и прогестероном, некоторые группы антидепрессантов, например селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и антигистаминные препараты [1–4, 25]. Выявлена высокая частота гиперпролактинемии (23,6%) у девушек, планирующих прием ОК ($n=220$, средний возраст – 21,6 года). На фоне их приема снижался уровень ПРЛ у большинства исследуемых с исходной гиперпролактинемией (90%), однако у 10% выявлено дальнейшее повышение ПРЛ, что сопровождалось выраженной мастодинией [26].

Существует много противоречивой информации в исследованиях 1980–90-х годов, где утверждается, что тревога, стресс, депрессия, напитки с кофеином, жирная диета и курение являются провоцирующими факторами мастодинии [7, 27–29]. Женщины с циклической мастодинией имели относительный избыток холестерина липопротеинов высокой плотности во время симптоматической поздней лютеиновой фазы менструального цикла и более высокое потребление жиров на протяжении всего цикла, чем здоровые женщины контрольной группы [29]. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что липиды (особенно холестерин липопротеинов высокой плотности) и диета с высоким содержанием жиров играют роль в патофизиологических характеристиках циклической мастодинии.

В исследовании 1984 г. С. Boyle и соавт. сравнили группу из 634 женщин с мастодинией и группу из 1066 женщин без жалоб. У потреблявших 31–250 мг кофеина в день вероятность мастодинии увеличивалась в 1,5 раза, а у тех, кто употреблял более 500 мг в день, – в 2,3 раза [27]. Другое исследование не нашло прямой связи мастодинии с частым употреблением продуктов и напитков с кофеином. Авторы этого обзора пришли к выводу, что врачам не нужно рекомендовать избегать продуктов/напитков с кофеином женщинам с мастодинией без соматической патологии [28].

В исследовании С. Idiz и соавт., результаты которого опубликованы в 2018 г., включили 256 женщин с мастодинией и 200 без таковой, средний возраст участниц – $35,9 \pm 11,0$ и $36,6 \pm 10,6$ года соответственно, индекс массы тела и среднее число родов было выше в группе мастодинии ($p < 0,005$). Не отмечено различий в курении, использовании ОК, употреблении алкоголя и чая ($p > 0,005$), а женщины из контрольной группы употребляли больше фастфуда и десертов, выпивали больше воды и кофе и меньше тренировались ($p < 0,005$) [29].

Еще одно устоявшееся предположение – пациентки с мастодинией часто имеют невротические расстройства. С помощью анкетирования протестированы психоневротические профили 300 пациенток с мастодинией (циклической и нециклической). Уровни показателей, характерные для психоневротических расстройств, у пациенток с

мастодинией оказались значительно ниже, чем у пациенток с диагностированными расстройствами, таким образом, авторы сделали заключение об отсутствии компонента психоневроза при возникновении мастодинии [4, 22, 30]. Тем не менее в крупном рандомизированном исследовании К. Johnson и соавт. (2006 г.) выявлена связь мастодинии с посттравматическим стрессовым расстройством, большой депрессией, паническими атаками, расстройством пищевого поведения, злоупотреблением алкоголем или насилием в семье. Женщины с болями в молочных железах чаще сообщали о фибромиалгии, хронической тазовой боли и синдроме раздраженного кишечника [31].

Значимость методов визуализации молочных желез у женщин с мастодинией

При всех типах мастодинии визуализация молочных желез полезна для определения потенциально поддающейся лечению причины этого состояния. Существует мало литературы, посвященной боли в молочных железах и визуализации молочных желез, даже несмотря на то что длительная или очаговая мастодиния является одним из показаний к диагностической маммографии вне рамок скрининга [32]. Единичные исследования продемонстрировали отсутствие существенной разницы в частоте выявления РМЖ у женщин, направленных на маммографию с мастодинией (0,5%) по сравнению с женщинами, у которых отсутствовала боль в молочных железах (0,5%), и пациентками, прошедшими маммографический скрининг (0,7%) [32].

Результаты визуализации также могут быть полезны для уменьшения беспокойства пациентки. Исследование различных методов визуализации у 99 женщин с очаговой мастодинией показало, что ультразвуковое исследование (УЗИ) полезно в первую очередь для успокоения пациенток в связи с невыявлением у них серьезной патологии [33]. Однако женщины, включенные в исследование, имели низкий риск развития РМЖ, в основном это молодые пациентки без семейного анамнеза РМЖ. Примерно у 20% основной причиной очаговой боли в молочных железах были кисты или доброкачественные образования [33].

В ретроспективном исследовании L. Tumuay и соавт. уточняли прогностическую ценность маммографии и сонографии в популяции с очаговой болью в молочных железах, для чего сопоставляли результаты этих исследований у 86 пациенток и выявление у них РМЖ в местах локализации болей в дальнейшем на протяжении 26,5 мес. Авторы сделали вывод о 100% надежности отрицательного результата маммографии и сонографии у пациенток с очаговой болью в молочных железах, если планируется последующее наблюдение и не вызывает подозрений физикальный осмотр [34]. Исследование V. Loving (2010 г.) показало, что УЗИ у женщин до 30 лет с очаговыми признаками и подозрениями на РМЖ предпочтительнее маммографии: УЗИ молочной железы имело 100% чувствительность с отрицательным прогностическим значением в 100% случаев [35].

Экспертная группа по визуализации молочных желез (Американская коллегия радиологов) опубликовала рекомендации для женщин с различными типами мастодинии в качестве единственного симптома [32]. Этот документ ориентирован на случаи невысокого риска РМЖ и тем не менее рекомендует всем женщинам с симптомами боли или без них проводить плановую маммографию в соответствии с существующими рекомендациями Американской коллегии радиологов по скринингу. Женщинам с циклической или двусторонней нефокальной болью или болезненностью в молочных железах обычно не требуется нестандартная ви-

зуализация (вне скрининга РМЖ) ввиду низкой вероятности выявления конкретной причины.

Пациенткам с нециклической, односторонней или фокальной болью может быть проведена визуализация, чтобы исключить маловероятное наличие РМЖ как причины боли, определить доброкачественную, поддающуюся лечению причину или исключить анатомические отклонения. У женщин до 30 лет с мастодинией УЗИ позволяет точнее поставить диагноз, чем маммография [32, 36]. В возрастной группе 30–39 лет может быть целесообразной односторонняя или двусторонняя маммография, поскольку некоторые небольшие онкологические образования в месте локализации боли видны только при данном виде обследования.

Маммография может быть показана пациенткам до 30 лет, если обнаружено подозрительное локальное поражение или история болезни пациентки и группа риска оправдывают облучение. Это исследование рекомендовано проводить пациенткам 40 лет и старше или пациенткам любого возраста на основании факторов риска и даты последней маммографии. Пока мало данных, позволяющих предположить, что магнитно-резонансная томография молочной железы или ядерная визуализация (молекулярная визуализация молочной железы или позитронно-эмиссионная маммография) соответствуют критериям соотношения риска и пользы или экономической эффективности, которые можно считать полезными при лечении боли в молочной железе [32].

Лечение

Большинство экспертов, изучающих мастодинию, считают, что любая боль, оцениваемая в 3 балла и выше по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), является достаточно сильной и требует коррекции [6, 37]. Есть мнение, что женщина, у которой не выявлено аномалий при клиническом обследовании и визуализации (УЗИ, маммография), может быть уверена в том, что риск невыявленного злокачественного новообразования молочной железы составляет менее 5%. Большинство женщин успокаиваются и начинают чувствовать себя комфортно, как только РМЖ исключен [38, 39].

Примечательным явился тот факт, что 70% женщин носят бюстгалтеры неправильного размера/формы. В исследовании M. Nadi (2000 г.) пациенток с мастодинией рандомизировали в 2 группы: 100 женщин получали даназол и 100 женщинам подобрали спортивные бюстгалтеры для ношения в течение 12 нед. У 42% участниц из 1-й группы отмечены выраженные побочные эффекты терапии, в то время как во 2-й 85% женщин отметили облегчение симптомов и улучшение качества жизни. Авторы этого исследования сделали вывод, что спортивные правильно подобранные бюстгалтеры облегчали боль, уменьшая чрезмерное растяжение связок Купера [40]. Поэтому на I этапе коррекции важно убедиться, что пациентка носит достаточно поддерживающий молочные железы и хорошо подобранный по размеру бюстгалтер [40], это особенно полезно при большом размере молочных желез [40, 41].

В литературе есть сообщения, что 4 нед релаксационной терапии принесли облегчение 60% пациенток [42], однако рандомизированные исследования, посвященные этому вопросу, не проведены. Большое количество авторов из Китайской Народной Республики высказывают предположение о позитивном влиянии акупунктуры на купирование циклической и нециклической мастодинии [43–45].

Фитоэстрогены, такие как генистеин, изофлавоны и соевое молоко, богатое генистеином, исследовали в качестве средств для лечения мастодинии. Соевое молоко изучали в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании

с использованием коровьего молока в качестве контроля. Наблюдалось улучшение симптомов на 56% по сравнению с 10% в контрольной группе. Авторы сообщили о несоблюдении требований к проведению исследования из-за плохого вкуса соевого молока и возможном эффекте плацебо [7, 22].

Некоторые клиницисты продолжают назначать витамины B₁, B₆ и E, хотя их эффективность в лечении мастодинии не имеет убедительных доказательств. Более того, звучат категоричные заявления, что рутинное назначение витаминов не играет никакой роли и витаминные добавки не должны использоваться [46]. Недавний метаанализ также показал, что длительное употребление витамина E может увеличить риск геморрагического инсульта [47]. Однако есть исследования, оценивающие параметры антиоксидантной системы в динамике менструального цикла у женщин с мастодинией в сравнении со здоровыми, которые показали дефицит глутатиона на протяжении всего менструального цикла, периодическое снижение альфатокоферола и в меньшей степени – ретинола, которое зависело от уровня компенсаторных механизмов в системе антиоксидантной защиты. Авторы пришли к выводу, что назначение антиоксидантов, таких как глутатион, альфатокоферол и ретинол, патогенетически оправданно при их дефиците, который надо подтверждать лабораторными исследованиями сыворотки крови [48, 49].

Масло вечерней примулы представляет собой полиненасыщенную незаменимую жирную кислоту из цветов, которая содержит гамма-линоленовую кислоту, предшественник простагландина E₁. Механизм его действия неясен, предположительно оно восполняет низкий уровень метаболитов гамма-линоленовой кислоты в плазме женщин, страдающих циклической масталгией. Многоцентровое рандомизированное исследование показало, что эффективность гамма-линоленовой кислоты аналогична эффективности плацебо, независимо от того, были добавлены витамины-антиоксиданты или нет [50]. Масло вечерней примулы использовали для лечения мастодинии до 2002 г., после чего Агентство по контролю за лекарственными препаратами Соединенного Королевства ограничило медицинское использование этого продукта [51]. Однако некоторые центры по-прежнему предпочитают его, полагаясь на мнения единичных экспертов и некоторые собственные исследования.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) продемонстрировали эффективность у 80% женщин, однако в России мастодиния не зарегистрирована в качестве показания к применению НПВС. В рандомизированном исследовании T. Colak и соавт. (2002 г.) обнаружено, что гель диклофенак, применяемый местно на болезненные участки молочных желез, эффективнее, чем гели с плацебо и ибупрофеном [52]. Среди 108 пациенток проведена терапевтическая оценка эффективности местного геля диклофенака на циклическую и нециклическую мастодинию: 1-я группа – 60 женщин с циклической мастодинией, 2-я – 48 с нециклическими болями. Пациенток в пределах каждой группы рандомизировали для использования геля диклофенака или крема плацебо 3 раза в день в течение 6 мес. Показатель боли значительно снизился в группе диклофенака в виде геля по сравнению с плацебо. Значимое уменьшение выраженности боли наблюдалось как при циклической, так и при нециклической мастодинии. Никаких побочных эффектов не зарегистрировано ни в одной из групп [52].

Влияние ОК, ЗГТ, менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на мастодинию, по данным исследований, вариативно. В то время как у некоторых женщин может развиваться мастодиния при приеме ОК или ЗГТ/МГТ, другие могут почувствовать облегчение болей в молочных железах. Ис-

следования низкодозированных ОК (20 мкг этинилэстрадиола) не выявили усиления симптомов со стороны молочных желез по сравнению с плацебо [53].

Исследования местных, пероральных и парентеральных прогестагенов при мастодинии показали переменные результаты. Пероральные прогестагены, линестренол и промгестон, вводимые во время лютеиновой фазы, значительно уменьшили мастодинию у 66–80% женщин [54]. Не удалось найти систематических обзоров для оценки эффектов ЗГТ/МГТ при лечении мастодинии. Препараты ЗГТ или МГТ обычно увеличивают риск возникновения боли в молочных железах, что, вероятно, является причиной отсутствия испытаний ЗГТ/МГТ для лечения мастодинии.

Клиническую эффективность и безопасность вагинального микронизированного прогестерона для лечения мастодинии в течение 6 циклов с 19-го по 25-й день оценивали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 80 женщин. Вагинальный прогестерон оказался значительно более эффективным, чем плацебо, в снижении средней оценки боли в груди по ВАШ и средней оценки болезненности груди при прикосновении [55]. В исследовании М. Brkic и соавт. (2016 г.) у 50 женщин с мастодинией отмечено снижение отношения эстрадиол/прогестерон на фоне шестимесячной терапии гелем прогестерона, а также снижение уровня эстрадиола на 24-й день по сравнению с таковым до терапии. На фоне лечения отмечено уменьшение болей и напряжения в молочных железах, количества и размеров кист ($p < 0,001$) [56].

В российском исследовании терапевтического влияния трансдермального геля с прогестероном у 798 пациенток с жалобами на мастодинию провели оценку динамики симптомов с помощью ВАШ, опросника качества жизни SF-36 и УЗИ. Выраженность боли по ВАШ при включении составила 5,7 (5,0; 7,0) балла, через 3 мес терапии уровень боли статистически значимо снизился до 2,4 балла (1,0; 4,0), через 6 мес – до 1,0 (0,0; 2,0) балла. На 44,3% уменьшилась частота диффузных изменений, на 60,4% – узловых, на 61,8% – кистозных образований диаметром 10 мм и больше, на 44,3% – кистозных образований диаметром менее 10 мм [57].

В России для лечения циклической мастодинии зарегистрирован препарат с индол-3-карбинолом. В основе его терапевтического эффекта лежит антиэстрогенное и антипролиферативное действие, а также способность вызывать гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью. В плацебо-контролируемом исследовании 104 женщины с циклической мастодинией и исключенной гиперпролактинемией получали индолкарбинол по 400 мг/сут в течение 6 менструальных циклов и 52 принимали плацебо по 1 капсуле 2 раза в сутки. Боль в молочных железах по ВАШ значимо уменьшилась в группе терапии индол-3-карбинолом (84,4% против 53,3%, $p = 0,002$), также отмечены стабилизация или уменьшение размеров кист, увеличение содержания в плазме крови глобулина, связывающего половые стероиды, и увеличение соотношения метаболитов эстрогенов в моче 2-гидроксиэстрадиона/16 α -гидроксиэстрадиона [58].

По данным I. Fentiman (1987 г.), тамоксифен по 10 мг в день облегчает циклическую мастодинию в 70–90% случаев и нециклическую в 56%. Побочные эффекты при этой низкой дозе в течение 3 мес были минимальны и включали нерегулярные менструации и приливы [10]. Тамоксифен является препаратом выбора при мастодинии в большинстве специализированных маммологических клиник на Западе, но в России эти показания не зарегистрированы.

Терапия аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона – депо-формой гозерелина – в плацебо-контролируемом ран-

домизированном исследовании 147 случаев упорной рецидивирующей мастодинии в перименопаузе способствовала значительному снижению среднего количества дней выраженной масталгии, с 17,6 до 5,9 (на 67%). У пациенток, получавших гозерелин, наблюдалась сухость влагалища, приливы, снижение либидо, жирность кожи или волос, а также уменьшение размера молочных желез чаще, чем у пациенток в группе плацебо. Авторы исследования высказали мнение, что из-за риска побочных эффектов гормональные препараты следует использовать только в течение 2–6 мес [59].

Бромокриптин действует как дофаминергический агонист в гипоталамо-гипофизарной оси, результатом этого действия является подавление секреции ПРЛ, у 47–88% пациенток отмечалось значительное длительное облегчение боли в молочных железах. В метаанализе А. Srivastava и соавт. (2007 г.) обнаружено, что бромокриптин обеспечивает снижение средней оценки боли (по шкале ВАШ) на 16,31 по сравнению с плацебо. Тем не менее при его использовании отмечены такие побочные эффекты, как тошнота, рвота и головокружение у 1/2 пациенток, что требует приостановки лечения, а в 10% случаев терапия бромокриптином сопровождалась серьезными нежелательными явлениями. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США отозвало регистрацию бромокриптина по показаниям «подавление послеродовой лактации» и «предотвращение физиологической лактации» после нескольких случаев судорог. Его также не следует использовать в качестве стартовой терапии мастодинии [60].

Терапевтические эффекты VAC для лечения масталгии

Некоторые лекарственные растения обладают полезными целебными свойствами, оказывают существенное терапевтическое влияние на организм и широко используются в народной медицине как альтернатива и/или дополнение к фармакотерапии. По сравнению с химическими препаратами лекарственные растения связаны с меньшим риском нежелательных явлений, экологичны и в ряде случаев не уступают по эффективности [61]. Это побудило врачей широко использовать их в терапевтических целях. Одним из самых изученных лекарственных растений является *Vitex Agnus-Castus*, или прутняк обыкновенный, витекс священный, относящийся к семейству Verbenaceae. Это кустарниковое дерево в основном произрастает в тропических и субтропических регионах. В его ягодах и листьях в большом количестве содержатся эфирные масла, флавоноиды и дитерпены. Уже сообщалось о многих «точках приложения» VAC, включая лечение мастодинии и предменструальных жалоб, регулирование менструального цикла и бесплодия, помимо этого есть исследования его респираторных и сердечно-сосудистых эффектов [61, 62].

Циклическая мастодиния может быть связана с латентной гиперпролактинемией ввиду недостаточного ингибирующего действия дофамина на гипофиз. VAC известен своей дофаминергической активностью и возможным действием на латентную гиперпролактинемия [63]. Однако его лечебное воздействие на циклическую мастодинию остается неясным. В обзоре А. Carmichael проведен анализ и дана характеристика потенциала альтернативного терапевтического эффекта VAC при мастодинии [63].

R. Schellenberg и соавт. (2001 г.) провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в которое включили 170 женщин с мастодинией, получавших VAC или плацебо в течение 3 циклов (активные – 86; плацебо – 84). Средний возраст участниц – 36 лет. Результаты показали более значительное уменьшение выраженности мастодинии в группе, получавшей препарат витекса, по сравнению с

группой плацебо (52% против 24%, $p < 0,001$). О легких нежелательных явлениях сообщили 7 женщин (4 из 1-й группы и 3 из группы плацебо), ни одно из которых не привело к прекращению лечения. Авторы пришли к выводу, что VAS эффективен для облегчения симптомов мастодинии, связанной с ПМС, и хорошо переносится [64].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании M. Halaska и соавт. (1999 г.) препарат витекса священной назначали 48 пациенткам с циклической мастодинией в дозировке 30 капель 2 раза в день на протяжении 3 мес [65]. VAS хорошо переносился и эффективно контролировал симптомы циклической мастодинии. У пациенток, получавших препарат, интенсивность мастодинии, измеренная по ВАШ, значительно уменьшилась после одного или двух циклов лечения и оставалась сниженной после третьего цикла ($n=48$) по сравнению с группой плацебо ($n=49$); $p=0,018$; $p=0,006$. Не только интенсивность, но и продолжительность боли снизилась при лечении препаратом прутняка. В группе принимавших витекс священный 50% пациенток не испытывали сильной боли во время менструального цикла и только у 25% сильная боль сохранялась: 4% против 20% до лечения. Не отмечено различий в частоте нежелательных явлений между обеими группами (VAS: $n=5$; плацебо: $n=4$).

M. Atmaca и соавт. (2003 г.) в слепом рандомизированном исследовании оценили эффективность VAS в лечении циклической мастодинии, связанной с предменструальным дисфорическим расстройством, группа сравнения получала флуоксетин. VAS более чем на 50% снижал выраженность циклической мастодинии [66]. Крупномасштабное исследование с участием 1634 пациенток, страдающих циклической мастодинией в составе ПМС, выявило снижение ее частоты и выраженности через 3 мес терапии VAS [67]. Так, 80% врачей и пациенток оценили VAS как хорошее или очень хорошее средство, а 94% пациенток оценили переносимость лечения как хорошую или очень хорошую.

В проспективном многоцентровом исследовании эффективность VAS (20 мг нативного экстракта – 1 таблетка в день) при лечении циклической мастодинии изучали у 43 пациенток с ПМС в течение трех менструальных циклов и в последующем наблюдении. Использовали валидированный менструальный дистресс-опросник Рудольфа Муса (Moos Menstrual Distress Questionnaire – MMDQ), ВАШ и шкалу хорошего впечатления (Gi). По результатам, симптомы, связанные с ПМС, уменьшились благодаря лечению. Баллы по MMDQ значительно снизились (на 42,5%) – параметр основного эффекта ($p < 0,001$). Симптомы постепенно возвращались после прекращения лечения, однако разница с исходным уровнем сохранялась (20%; $p < 0,001$) вплоть до 3 последующих циклов. При снижении балла по MMDQ не менее чем на 50% по сравнению с исходным уровнем пациентки рассматривались как «отвечающие» на терапию, такими были 20 пациенток из 43. На фоне лечения показатель ВАШ снизился в поздней лютеиновой фазе (47,2%; $p < 0,01$) и остался на уровне 21,7% ($p < 0,001$), т.е. ниже исходного спустя 3 цикла после прекращения лечения. Уровень ПРЛ в крови в покое оставался в пределах физиологического диапазона на протяжении всего периода наблюдения [68].

S. Ooi и соавт. (2020 г.) опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа, цель которого заключалась в оценке терапевтического воздействия VAS на циклическую мастодинию. Обзор включал 25 исследований (17 рандомизированных контролируемых и 8 нерандомизированных) [69]. Авторы сделали вывод, что VAS эффективен для уменьшения интенсивности боли в молочных железах и снижения

повышенного уровня ПРЛ в сыворотке крови у пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет) с ПМС или без него.

Стандартная доза составляла 20–40 мг/сут при продолжительности лечения 3 мес. Метаанализ выявил умеренную величину эффекта в пользу VAS по сравнению с плацебо (стандартизированная средняя разница SMD: 0,67, 95% доверительный интервал 0,5–0,85). Из включенных в анализ работ 7 клинических исследований показали, что VAS можно рассматривать в качестве равноценной фармацевтической терапии при циклической мастодинии наравне с агонистами дофамина, НПВС, ингибиторами обратного захвата серотонина и гормональными контрацептивами.

VAS безопасен и связан только с легкими и обратимыми побочными эффектами, наиболее частые из которых – тошнота, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, нарушения менструального цикла, акне, зуд и эритематозная сыпь. Следует избегать применения препарата во время беременности или кормления грудью. Хотя для оценки безопасности VAS необходимы дальнейшие исследования, существующие данные указывают на то, что он является безопасным растительным лекарственным средством [69].

Заключение

Мастодиния – одно из частых симптомов приблизительно у 70% женщин моложе 55 лет, и только часть из них обращаются к врачу по этому поводу. Многие врачи ошибочно не рассматривают жалобы на болезненные ощущения в молочных железах как важные, даже в случае их выраженности, связывают их с психологическими проблемами, а в ряде случаев объясняют как физиологическую норму, соответственно, игнорируют состояние и не назначают лечение. Целесообразно рекомендовать пациенткам с мастодинией проанализировать по ВАШ тяжесть боли в молочных железах. Большинство экспертов по мастодинии считают, что любая боль от 3 баллов по ВАШ является достаточно сильной и требует терапии.

Женщинам нужно объяснять возможную связь менструального цикла и мастодинии, рекомендовать записывать ежедневные болевые ощущения на графике (от 1-го дня менструального кровотечения до 1-го дня следующего менструального кровотечения) не менее 3 циклов. Когда интенсивность мастодинии оценивается от умеренной до тяжелой, длится более 5 дней и является основной причиной дискомфорта, она считается патологической и требует обследования и лечения.

Управление болью часто определяется ее категоризацией. Тип боли и возраст женщины в момент манифестации мастодинии позволяют предсказать ее течение и определяют выбор тактики наблюдения/лечения. Так, циклическая мастодиния, которая проявлялась до 20 лет, часто характеризуется затяжным течением с развитием выраженного болевого синдрома – эта группа пациенток требует особого внимания специалистов.

Разработаны критерии выбора метода визуализации молочных желез у женщин с мастодинией, основанные на возрасте, характеристиках боли, анамнезе:

- Женщины до 30 лет. УЗИ является первым выбором, учитывая его информативность в этом возрасте. Тем не менее маммография должна быть предложена, если есть подозрительные находки по результатам физического осмотра или УЗИ или у пациентки есть семейный анамнез РМЖ в репродуктивном возрасте среди ближайших родственников.
- Женщины 30–39 лет. Рекомендуется УЗИ с возможным дополнительным проведением односторонней или двусторонней маммографии при локализованной боли или

подозрительных находках по результату физикального осмотра или УЗИ.

- Женщины в возрасте 40 лет и старше. Следует проводить рентгеновскую маммографию в рамках скрининга РМЖ, независимо от жалоб.

Наиболее часто назначаемые за рубежом препараты (даназол, бромокриптин) плохо переносятся и обеспечивают временное облегчение. Их применение часто сопровождается побочными эффектами (головокружением, тошнотой, увеличением массы тела, запором, головной болью, болью в груди, нарушением зрения и желудочно-кишечным кровотечением); у некоторых из этих препаратов не зарегистрированы показания к лечению мастодинии в России.

Есть убедительные лабораторные и клинические данные, что препараты на основе ВАС безопасны и эффективны при лечении циклической мастодинии ввиду снижения/купирования интенсивности и продолжительности боли и отсутствия рецидивов спустя 3 мес после окончания терапии. ВАС является альтернативой фармацевтической терапии циклической мастодинии наряду с агонистами дофамина, НПВС, ингибиторами обратного захвата серотонина и гормональными контрацептивами.

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 автора. Автор декларирует 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. Работа выполнена в рамках государственной бюджетной научной темы «Улучшение качества жизни, здоровья и долголетия: фундаментально-прикладные аспекты», FGMZ-2023-0016.

Funding source. The study was conducted within the state budget research project, "Improving the quality of life, health, and longevity: fundamental and applied aspects," FGMZ-2023-0016.

Литература/References

1. Olawaiye A, Withiam-Leitch M, Danakas G, Kahn K. Mastalgia: a review of management. *J Reprod Med.* 2005;50(12):933-9.
2. Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; 2023.
3. Stachs A, Stubert J, Reimer T, Hartmann S. Benign Breast Disease in Women. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(33-34):565-74. DOI:10.3238/arztebl.2019.0565
4. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, et al. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. *Indian J Surg.* 2014;76(3):217-22. DOI:10.1007/s12262-013-0813-8
5. Кулагина Н.В., Одинцов В.А. Мастодиния: патогенез, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология.* 2022;6:33-9 [Kulagina NV, Odintsov VA. Mastodynia: patogenez, diagnostika, lechenie. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;6:33-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022-6.33-39
6. Kumar S, Rai R, Das V, et al. Visual analogue scale for assessing breast nodularity in non-discrete lumpy breasts: the Lucknow-Cardiff breast nodularity scale. *Breast.* 2010;19(3):238-42. DOI:10.1016/j.breast.2010.02.002
7. Scurr J, Hedger W, Morris P, Brown N. The prevalence, severity and impact of breast pain in the general population. *Breast J.* 2014;20(5):508-13. DOI:10.1111/tbj.12305
8. Sutton GL, O'Malley VP. Treatment of cyclical mastalgia with low dose short term danazol. *Br J Clin Pract.* 1986;40(2):68-70.
9. Mansel RE, Dogliotti L. European multicenter trial of bromocriptine in cyclical mastalgia. *Lancet.* 1990;335(8683):190-3. DOI:10.1016/0140-6736(90)90278-d
10. Fentiman IS, Powles TJ. Tamoxifen and benign breast problems. *Lancet.* 1987;2(8567):1070-2. DOI:10.1016/s0140-6736(87)91491-7
11. Ader DN, South-Paul J, Adera T, Deuster PA. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health behavioral factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2001;22(2):71-6. DOI:10.3109/01674820109049956
12. Mansel RE, Webster DJT, Sweetland HM. Breast pain and nodularity. In: Benign disorders and disease of the breast. 3d ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2009.
13. Padden DL. Mastalgia: evaluation and management. *Nurse Pract Forum.* 2000;11(4):213-8.
14. Rungruang B, Kelley JL 3rd. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(1):110-24. DOI:10.1097/GRE.0b013e318208010e
15. Wisbey JR, Kumar S, Mansel RE, et al. Natural history of breast pain. *Lancet.* 1983;2(8351):672-4. DOI:10.1016/S0140-6736(83)92543-6
16. Goyal A. Breast pain. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:0812.
17. Malarkey WB, Schroeder LL, Stevens VC, et al. Twenty-four-hour preoperative endocrine profiles in women with benign and malignant breast disease. *Cancer Res.* 1977;37(12):4655-9.
18. Sitruk-Ware R, Sterkers N, Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. *Obstet Gynecol.* 1979;53(4):457-60.
19. Peters F, Pickcardt CR, Zimmermann G, Breckwoldt M. PRL, TSH and thyroid hormones in benign breast diseases. *Klin Wochenschr.* 1981;59(8):403-7. DOI:10.1007/BF01698519
20. Kumar S, Mansel RE, Scanlon MF, et al. Altered responses of prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion to thyrotrophin releasing hormone/gonadotropin releasing hormone stimulation in cyclical mastalgia. *Br J Surg.* 1984;71(11):870-3. DOI:10.1002/bjs.1800711123
21. Parlati E, Travaglini A, Liberale I, et al. Hormonal profile in benign breast disease: Endocrine status of cyclical mastalgia patients. *J Endocrinol Invest.* 1988;11(9):679-83. DOI:10.1007/BF03350214
22. Bonilla-Sepulveda OA, Giraldo-Santa DC. Mastodynia. *CES Med.* 2019;33(2):111-8. DOI:10.21615/cesmedicina.33.2.4
23. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение. *Гинекология.* 2011;13(5):66-76 [Ledina AV, Prilepskaya VN. Mastalgia: klinika, diagnostika, lechenie. *Gynecology.* 2011;13(5):66-76 (in Russian)].
24. Лещенко О.Я. Гиперпролактинемия в период постменопаузы: версии и контраверсии. *Терапевтический архив.* 2021;93(10):1234-9 [Leshchenko OYa. Hyperprolactinemia in the postmenopause: versions and contraversions. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(10):1234-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.10.201073
25. Bundred NJ. Breast pain. *BMJ Clin Evid.* 2007;2007:0812.
26. Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Лещенко О.Я., и др. Изменение пролактина на фоне приема современных оральных контрацептивов у девушек с функциональной гиперпролактинемией. *Бюллетень ВЧЦ СО РАМН.* 2006;1(47):79-81 [Labygina AV, Suturina LV, Leshchenko OYa. Change of prolactin against a background of intake of oral contraceptives in girls with functional hyperprolactinemia. *Biulleten' VSNTs SO RAMN.* 2006;1(47):79-81 (in Russian)].
27. Boyle CA, Berkowitz GS, LiVolsi VA, et al. Caffeine consumption and fibrocystic breast disease: a case-control epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst.* 1984;72(5):1015-9.
28. Levinson W, Dunn PM. Nonassociation of caffeine and fibrocystic breast disease. *Arch Intern Med.* 1986;146(9):1773-5.
29. Idiz C, Çakır C, Ulusoy Aİ, İdiz UO. The Role of Nutrition in Women with Benign Cyclic Mastalgia: A Case-Control Study. *Eur J Breast Health.* 2018;14(3):156-9. DOI:10.5152/ejbh.2018.3827
30. Preece PE, Mansel RE, Hughes LE. Mastalgia: psychoneurosis or organic disease? *Br Med J.* 1978;1(6104):29-30. DOI:10.1136/bmj.1.6104.29
31. Johnson KM, Bradley KA, Bush K, et al. Frequency of mastalgia among women veterans. Association with psychiatric conditions and unexplained pain syndromes. *J Gen Intern Med.* 2006;21Suppl. 3(Suppl. 3):S70-5. DOI:10.1111/j.1525-1497.2006.00378.x
32. Expert Panel on Breast Imaging: Jokich PM, Bailey L, D'Orsi C, et al. ACR Appropriateness Criteria® Breast Pain. *J Am Coll Radiol.* 2017;14(5S):S25-33. DOI:10.1016/j.jacr.2017.01.028

33. Leung JW, Kornguth PJ, Gotway MB. Utility of targeted sonography in the evaluation of focal breast pain. *J Ultrasound Med.* 2002;21(5):521-6. DOI:10.7863/jum.2002.21.5.521
34. Tumyan L, Hoyt AC, Bassett LW. Negative predictive value of sonography and mammography in patients with focal breast pain. *Breast J.* 2005;11(5):333-7. DOI:10.1111/j.1075-122X.2005.00018.x
35. Loving VA, DeMartini WB, Eby PR, et al. Targeted ultrasound in women younger than 30 years with focal breast signs or symptoms: outcomes analyses and management implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(6):1472-7. DOI:10.2214/AJR.10.4396
36. Harper AP, Kelly-Fry E, Noe JS. Ultrasound breast imaging-the method of choice for examining the young patient. *Ultrasound Med Biol.* 1981;7(3):231-7. DOI:10.1016/0301-5629(81)90033-8
37. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Heal.* 1990;13(4):227-36. DOI:10.1002/nur.4770130405
38. Talimi-Schnabel J, Fink D. Mastodynie – wie soll man «Brustschmerz» abklären und behandeln? *Praxis (Bern 1994).* 2017;106(20):1101-6 (in German). DOI:10.1024/1661-8157/a002795
39. Iddon J, Dixon JM. Mastalgia. *BMJ.* 2013;347:f3288. DOI:10.1136/bmj.f3288
40. Hadi MS. Sports brassiere: is it a solution for mastalgia? *Breast J.* 2000;6(6):407-9. DOI:10.1046/j.1524-4741.2000.20018.x
41. White J, Scurr J. Evaluation of professional bra fitting criteria for bra selection and fitting in the UK. *Ergonomics.* 2012;55(6):704-11. DOI:10.1080/00140139.2011.647096
42. Jaiswal G, Thakur GS. An alternative yogic approach for cyclical mastalgia—A narrative review. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(2):601-8. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_1688_20
43. Yu C, Wang J, Shen B, et al. Effectiveness of acupuncture in the treatment of cyclic mastalgia: a study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther.* 2022;22(1):297. DOI:10.1186/s12906-022-03779-8
44. Yu GH, Zou LY, Liu JG. Combination of acupuncture with medication for treatment of hyperplasia of mammary glands in 46 cases. *J Tradit Chin Med.* 2010;30(3):232-4. DOI:10.1016/s0254-6272(10)60047-7
45. Wang Y. Acupuncture for treatment of hyperplasia of mammary gland and its effects on images and hemodynamics in the mammary gland. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2005;25(9):619-21 (in Chinese).
46. Ernster VL, Goodson WH 3rd, Hunt TK, et al. Vitamin E and benign breast «disease»: double-blind, randomized clinical trial. *Surgery.* 1985;97(4):490-4.
47. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2010;341:c5702. DOI:10.1136/bmj.c5702
48. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Гальченко Е.В., и др. Некоторые показатели антиоксидантной системы у женщин с дисгормональной мастопатией в динамике менструального цикла. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2005;54(1):74-7 [Kolesnikova LI, Suturina LV, Gal'chenko EV, et al. Some parameters of antioxidant system in women with dysgормонаl mastopathy in dynamics of menstrual cycle. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2005;54(1):74-7 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD81580
49. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А., и др. Окислительный стресс при диффузной мастопатии в различные фазы менструального цикла. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007;56(4):41-5 [Kolesnikova LI, Osipova EV, Grebenkina LA, et al. Oxidation stress in women with diffusion mastopathy in dynamics of menstrual cycle. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2007;56(4):41-5 (in Russian)].
50. Goyal A, Mansel RE; Efamast Study Group. A randomized multicenter study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. *Breast J.* 2005;11(1):41-7. DOI:10.1111/j.1075-122X.2005.21492.x
51. Osouli Tabrizi S, Meedya S, Ghassab-Abdollahia N, et al. The effect of the herbal medicine on severity of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis. *J Complement Integr Med.* 2021;19(4):855-68. DOI:10.1515/jcim-2020-0531
52. Colak T, Ipek T, Kanik A, et al. Efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg.* 2003;196(4):525-30. DOI:10.1016/S1072-7515(02)01893-8
53. Coney P, Washenik K, Langley RG, et al. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception.* 2001;63(6):297-302. DOI:10.1016/s0010-7824(01)00208-6
54. Uzan S, Denis C, Pomi V, Varin C. Double-blind trial of promegestone (R 5020) and lynestrenol in the treatment of benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;43(3):219-27. DOI:10.1016/0028-2243(92)90177-z
55. Nappi C, Affinito P, Di Carlo C, et al. Double-blind controlled trial of progesterone vaginal cream treatment for cyclical mastodynia in women with benign breast disease. *J Endocrinol Invest.* 1992;15(11):801-6. DOI:10.1007/BF03348808
56. Brkic M, Vujovic S, Ivanisevic MF, et al. The influence of progesterone gel therapy in the treatment of fibrocystic breast disease. *Open J Obstet Gynecol.* 2016;6(5):334-41. DOI:10.4236/ojog.2016.65042
57. Андреева Е.Н., Рожкова Н.И. Эффективность трансдермального геля, содержащего микронизированный прогестерон, в лечении фиброзно-кистозной мастопатии. Результаты российского исследования. *Акушерство и гинекология.* 2016;12:131-6 [Andreeva EN, Rozhkova NI. Efficacy of micronized progesterone-containing transdermal gel in the treatment of fibrocystic mastopathy: results of a russian study. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;12:131-6 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2016.12.131-6
58. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В., и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии. *Акушерство и гинекология.* 2013;7:56-63 [Kiselev VI, Smetnik VP, Suturina LV, et al. Indole carbinol is a multitargeted therapy option for cyclic mastodynia. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2013;7:56-63 (in Russian)].
59. Mansel RE, Goyal A, Preece P, et al. European randomized, multicenter study of goserelin (Zoladex) in the management of mastalgia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(6):1942-9. DOI:10.1016/j.ajog.2004.06.100
60. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, et al. Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Breast.* 2007;16(5):503-12. DOI:10.1016/j.breast.2007.03.003
61. Zeqiri A, Dermaku-Sopjani M, Sopjani M. The mechanisms underlying the role of Vitex agnus-castus in mastalgia. *Bratisl Lek Listy.* 2022;123(12):913-8. DOI:10.4149/BLL_2022_147
62. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, et al. Chaste tree (Vitex agnus-castus)-pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine.* 2003;10(4):348-57. DOI:10.1078/094471103322004866
63. Carmichael AR. Can Vitex Agnus Castus be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008;5(3):247-50. DOI:10.1093/ecam/nem074
64. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ.* 2001;322(7279):134-7. DOI:10.1136/bmj.322.7279.134
65. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus castus extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast.* 1999;8(4):175-81. DOI:10.1054/brst.1999.0039
66. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus Vitex agnus castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18(3):191-5. DOI:10.1002/hup.470
67. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing Vitex agnus castus. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000;9(3):315-20. DOI:10.1089/152460900318515
68. Berger D, Schaffner W, Schrader E, et al. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet.* 2000;264(3):150-3. DOI:10.1007/s004040000123
69. Ooi SL, Watts S, McClean R, Pak SC. Vitex Agnus-Castus for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(2):262-78. DOI:10.1089/jwh.2019.7770

Статья поступила в редакцию /
The article received: 24.05.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Перспективы гормональной контрацепции у пациенток с заболеваниями молочной железы: эффект улыбки Моны Лизы

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

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

Аннотация

Одним из самых актуальных вопросов современной репродуктивной медицины являются заболевания молочной железы (МЖ). Данный орган является неотъемлемой частью женской репродуктивной системы и подвергается циклическим изменениям в ходе менструального цикла. Современное «нозологическое трио» МЖ представлено мастодинией, доброкачественной дисплазией и раком МЖ. Данные болезни имеют крайне высокую распространенность, а рак МЖ в свою очередь стоит на 1-м месте в структуре смертности от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. Все эти аспекты актуализируют проведение научных исследований в сфере изучения ключевых патогенетических механизмов данных нозологий. Однако одной из самых интересных тем на повестке современной гинекологии являются особенности консультирования по подбору методов контрацепции у данных пациенток. В этой связи необходимо осветить вопрос безопасности методов гормональной контрацепции и разобрать инновации в области гормональных контрацептивов, которые могут обладать рядом протективных и риск-редуцирующих свойств в отношении заболеваний МЖ.

Ключевые слова: масталгия, мастодиния, доброкачественная дисплазия молочной железы, рак молочной железы, рецепторы эстрогена, гормональная контрацепция, эстетрол

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Перспективы гормональной контрацепции у пациенток с заболеваниями молочной железы: эффект улыбки Моны Лизы. Гинекология. 2023;25(3):290–300. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202360

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Prospects for hormonal contraception in patients with breast diseases: the Mona Lisa smile effect. A review

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinskiy, Evgeny D. Dolgov

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

Abstract

Breast diseases (BD) are among the most urgent issues of modern reproductive medicine. This organ is an integral part of the female reproductive system and undergoes cyclic changes during the menstrual cycle. The modern "nosological trio" of BD is mastodynia, benign dysplasia, and breast cancer. These diseases have an extremely high prevalence, and breast cancer, in turn, ranks 1st in the structure of mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system. All these aspects warrant the research of the key pathogenetic mechanisms of these conditions. However, one of the most relevant topics in modern gynecology is the counseling on the selection of contraceptive methods in these patients. Therefore, it is necessary to address the safety of hormonal contraceptive methods and to analyze innovations in hormonal contraceptives, which may have several protective and risk-reducing properties for BD.

Keywords: mastalgia, mastodynia, benign mammary dysplasia, breast cancer, estrogen receptors, hormonal contraception, estetrol

For citation: Orazov MR, Radzinskiy VE, Dolgov ED. Prospects for hormonal contraception in patients with breast diseases: the Mona Lisa smile effect. A review. Gynecology. 2023;25(3):290–300. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202360

Доброкачественная дисплазия молочной железы, рак молочной железы и коморбидная гинекологическая заболеваемость: где связь?

Долгое время медицинские сообщества разных стран работали над формированием двух главных принципов

организации современной медицинской помощи – разделение медицинских компетенций и междисциплинарный подход к клиническому менеджменту пациенток. И, безусловно, данные изменения позволили создать совершенно инновационную систему здравоохранения, направленную

Информация об авторах / Information about the authors

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

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1101-4419

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

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

Viktor E. Radzinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1101-4419

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

на оптимизацию нозологических потоков и распределение пациенток согласно их заболеваниям. Конечно же, сформировавшиеся устои необходимо сохранять, однако, как это часто бывает, мы можем наблюдать утривание современных принципов медицины, когда междисциплинарный подход переходит в разряд строгой ограниченности компетенций и игнорирования не относящихся к специальности клинициста проблем. Однако такая ситуация недопустима. Междисциплинарность подразумевает сплоченную и неразрывную работу клиницистов абсолютно различных специальностей, имеющих одну общую идеологию: *прогнозировать и профилактировать лучше, чем лечить*.

Одним из самых актуальных вопросов современной репродуктивной медицины являются заболевания молочной железы (МЖ). В рамках данной статьи мы рассмотрим доброкачественную дисплазию МЖ (ДДМЖ) и рак МЖ (РМЖ) как заболевания, основывающиеся на механизмах гиперпролиферации, а также мастодинию в качестве весьма частой нозологии в практике акушера-гинеколога, которая нередко возникает на фоне комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Однако крайне важно обсуждать особенности консультирования пациенток с гиперпролиферативными нозологиями, чтобы подобрать оптимальный метод контрацепции, поскольку принято считать, что вопрос гормональной контрацепции (ГК) у данного контингента пациенток является предметом нескончаемых дискуссий. Но вместе с тем остается множество контраверсий, касающихся молекулярных механизмов реализации патологической пролиферации клеток МЖ (КМЖ) и влияния ГК на ключевые патогенетические паттерны.

ДДМЖ подразумевает множество нозологических единиц, мастопатий, классифицируемых согласно их гистопатологическому строению. Вместе с тем согласно определению Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (1984 г.) ДДМЖ – это комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ, формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в МЖ изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но необязательно, существуют [1].

Исходя из широты клинко-морфологических фенотипов, отмечают поразительную распространенность данной нозологической группы. Так, ДДМЖ выявляют у 20–60% женщин, что обуславливает необходимость пристального внимания к данной когорте пациенток [2]. Кроме того, при верифицированном ДДМЖ повышается риск развития РМЖ в 3–5 раз, а при наличии пролиферативных форм риск возрастает в 25–30 раз [3]. Все эти аспекты обращают наше внимание на чрезвычайную важность скрининговых осмотров у пациенток с ДДМЖ для предикции развития злокачественного процесса.

Мастодиния, или масталгия, – это клинический синдром, который проявляется болевыми ощущениями в области МЖ. Его распространенность весьма высока и достигает 70% в общей популяции [4, 5]. Данная нозология может носить как функциональный, так и органический характер, поскольку нередко возникает как при гормональных нарушениях, так и на фоне ДДМЖ и РМЖ, однако иногда может быть и экстрамаммарного генеза. Кроме того, отмечают, что мастодиния может быть потенциальным предиктором РМЖ или свидетельствовать о характере карциномы (протоковой, долевого или папиллярной) [6]. В этой связи мы обращаем внимание на мастодинию как на важный потенциальный индикатор органических причин ее возник-

новения, наиболее агрессивной из которых является РМЖ. А мы переходим к двум связанным общностью патогенеза нозологиям, в основе которых лежит гиперпролиферация эпителиальных КМЖ.

Наиболее актуальным заболеванием среди злокачественных нозологий на сегодняшний день является РМЖ, что обуславливает его самый высокий показатель смертности в структуре злокачественных новообразований органов репродуктивной системы [7]. Кроме того, в Российской Федерации согласно официальной статистике 2020 г. на учете находились 669 тыс. женщин с верифицированными злокачественными новообразованиями МЖ. В связи с высокой заболеваемостью и летальностью мировой стандарт профилактики РМЖ подразумевает регулярные скрининговые осмотры.

Согласно ВОЗ оптимальным для скрининга возрастным интервалом является 50–75 лет, при этом необходимо проводить маммографию 1 раз в 2 года [8]. Однако в РФ есть свои особенности скрининговой программы. Так, согласно действующим отечественным рекомендациям до 40 лет рекомендуется УЗИ, а после – маммография в качестве скрининга гиперпролиферативных заболеваний МЖ (ГЗМЖ) [9]. Эффективность данной программы хорошо прослеживается в динамике: показатель смертности от РМЖ в 40–60 лет в Москве к 2012 г. снизился на 23,9% по сравнению с 2004 г. ($p < 0,05$). Но, несмотря на внедрение скрининговых программ, мы наблюдаем неуклонное ежегодное повышение общемировой заболеваемости на 1–2% [10].

Патогенез всех ГЗМЖ является мультифакториальным. Наиболее часто патологическое усиление пролиферативных процессов клеточного пула МЖ и угнетение апоптотических процессов происходит вследствие системной и локальной гормональной дисрегуляции. Кроме того, хорошо известно, что МЖ является зеркалом репродуктивной системы. Все эти аспекты подтверждают чрезвычайно важную роль акушера-гинеколога и скрининговых осмотров в первом звене медицинской помощи при ГЗМЖ для профилактики злокачественного процесса и последующей маршрутизации к онкологу в случае онкологической настоятельности.

В этой связи важно разобраться в ключевых механизмах развития ДДМЖ и РМЖ, а также установить четкую взаимосвязь негативного влияния ГК на данные механизмы. *Нам также предстоит ответить на главный вопрос настоящей статьи: «Имеем ли мы на данный момент инновации в мире ГК, способные повернуть вспять представления о взаимоотношениях ГК и ГЗМЖ, или discussion must go on?»* Мы предлагаем разобраться во всем по порядку и окунуться в мир патогенеза ГЗМЖ.

Патогенез ГЗМЖ: есть ли принцип иерархии?

ГЗМЖ – особая группа заболеваний с выраженной гетерогенностью в отношении главенствующих патогенетических триггеров. Ключевыми регуляторами механизмов гиперпролиферации КМЖ являются гормоны, играющие главную роль в физиологической регуляции работы всей репродуктивной системы. Сюда относятся гормоны стероидного ряда (эстрогены, прогестерон), пролактин, а также тиреотропный гормон [11].

Необходимо отметить циклическую мастодинию как нозологию, в основе которой не всегда лежит гиперпролиферативный паттерн. Частой причиной данной формы мастодинии являются циклические гормональные изменения в организме женщины. Вследствие динамического из-

менения уровня гормонов (преимущественно эстрогенов и пролактина) может увеличиваться объем долек МЖ за счет задержки Na и жидкости, из-за чего раздражаются нервные рецепторы, и ноцицептивные сигналы передаются в центральную нервную систему. В некоторых случаях мастодияния выступает именно в роли сигнализатора органических нарушений, таких как ДДМЖ и РМЖ.

А вместе с тем мы возвращаемся к вопросу патогенеза ГЗМЖ. Так, наиболее важными с точки зрения патогенеза данных нозологий являются гормоны эстрогенного ряда, способные провоцировать эстроген-индуцированную ДДМЖ и гормонозависимый РМЖ вследствие абсолютной или относительной гиперэстрогении. Однако в контексте ДДМЖ данная нозология наиболее часто является следствием именно относительной гиперэстрогении, связанной с потерей антагонистической по отношению к эстрогенам активности прогестерона. В данном случае наиболее частой первопричиной гиперпролиферации эпителиального компартмента МЖ являются именно прогестерондефицитные состояния.

Необходимо упомянуть и об основных представителях группы эстрогенов, которыми являются эстрон, 17β -эстрадиол (E2) и эстриол (E3) [12]. Эстрогены имеют два основных источника синтеза: овариальный и внегонадный, осуществляемые различными органами и тканями (надпочечниками, плацентой, жировой тканью и головным мозгом). Ключевым ферментом в реакции перехода андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол является ароматаза, которая относится к семейству цитохромов P450 и кодируется геном *CYP19A1*.

Эстрогены оказывают универсальное пролиферативное воздействие на большинство тканей организма [13]. Безусловно, данное свойство крайне важно с точки зрения реализации патологической пролиферации в репродуктивных органах, наиболее подверженных биологическому действию эстрогенов. Эстроген-индуцированная активация клеточной пролиферации реализуется вследствие взаимодействия E2 с эстрогеновыми рецепторами (ER) клеток, которые имеют две локализации: ядерную и мембранную. Данная рецепторная группа имеет два ключевых подвида: ER α и ER β , активация которых по одиночке индуцирует принципиально разные биологические эффекты. Так, взаимодействие эстрадиола с α -подтипом ER приводит к активации пролиферативных процессов, в то время как эффекты, реализуемые через β -рецепторы, являются антагонистическими. Однако выявлен еще один α -подобный мембранный рецептор, связанный с G-белком (G protein-coupled estrogen receptor – GPER). Чрезвычайно важно изучать ER α , поскольку у 75–80% от общей когорты пациентов с РМЖ верифицирован именно ER-положительный подтип заболевания. Кроме того, данный тип карциномы МЖ является прогностически неблагоприятным, поскольку часто сопровождается метастазами в костной ткани в краткосрочной перспективе [14]. Нельзя не отметить также и третий подтип ER, а именно ER γ , имеющих ядерную локализацию. Однако их роль в реализации пролиферативных процессов не выявлена, поскольку на сегодняшний день не определен их специфический активирующий лиганд.

Доменная структура ER как ключ к пониманию механизмов действия эстрогенов

Классическим представлением о механизмах реализации эстрадиол-опосредованных биологических эффектов является его прямое взаимодействие с транскрипцией генов-мишеней и влияние на нее [15]. В этой связи необходимо упо-

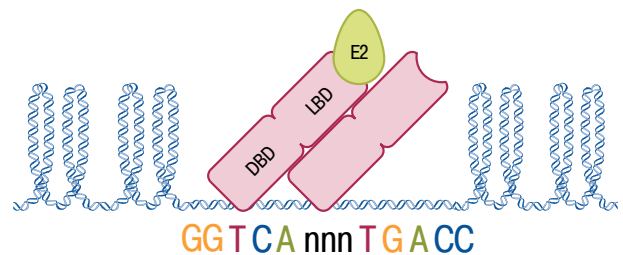
Рис. 1. Доменная структура ER [16].

Fig. 1. Estrogen receptor's (ER) domain structure [16].



Рис. 2. Геномный механизм активации транскрипции [16].

Fig. 2. Genomic mechanism of transcription activation [16].

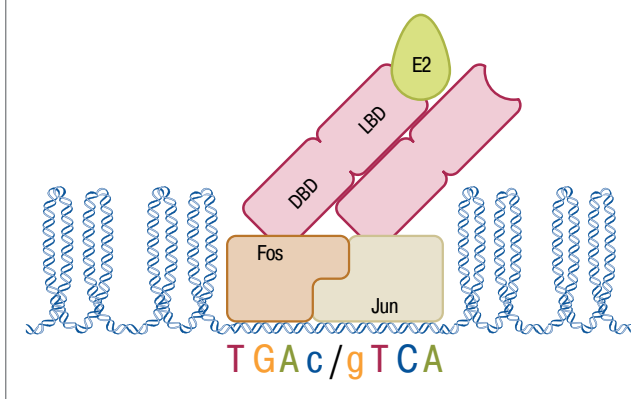
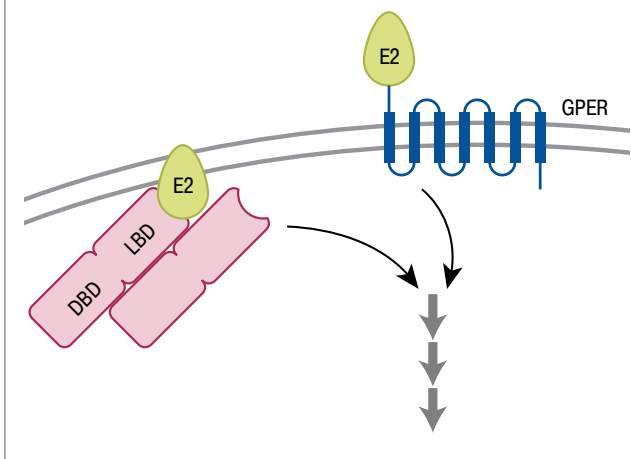


мянуть о сложной структуре данных рецепторов. Как ER α , так и ER β состоят из нескольких доменов: A, B, C, D, E и F.

Однако наиболее важными с точки зрения реализации передачи сигналов с ER являются домены C и E. C-доменный подтип, или ДНК-связывающий домен (DNA-binding domain – DBD), представляет собой ключевой сайт связывания ER со специфическими эстрогенными рецепторными элементами на ДНК. Структурное строение данного домена подразумевает наличие двух цинковых катионов, связанных с четырьмя остатками цистеина. Хелатированная форма цинка способствует поддержанию прочности доменной структуры и формирует так называемые два «цинковых пальца». Первый «палец» является участком распознавания для ДНК-сайта эстрогенных рецепторных элементов. Второй способствует связыванию данного домена с целевым сайтом ДНК. Кроме того, потенцированию связывания данного участка способствует и C-концевой фрагмент домена D («шарнирная» область ER) [17].

Вторым реперным участком в структуре ER является домен E, или лиганд-связывающий домен (ligand-binding domain – LBD). У данной области весьма сложная структура и крайне компактная упаковка, она содержит 11 α -спиралей, которые способствуют образованию высокоаффинных сайтов взаимодействия с эстрадиолом, тем самым повышая чувствительность рецепторов к E2. Связывание эстрогена с данной областью приводит к смещению 12-й спирали и активации фактора транскрипции, который способствует повышению доступности хроматина и транскрипционной активности мРНК. Совокупное действие DBD и LBD также приводит к димеризации ER, необходимых для последующего связывания с эстрогенными сайтами ДНК [16]. Регуляция взаимодействия с ER осуществляется аллостерически. Так, домены A, B и D способны регулировать биологические взаимодействия и активность ER. Вместе с тем структура и функциональная роль домена F изучается [16].

Резюме. Таким образом, наиболее важными доменами в структуре ER являются DBD и LBD. Исходя из названия, DBD обладает высоким аффинитетом к своему основному лиганду эстрадиолу и активно связывает его. Затем для облегчения взаимодействия ER с ДНК происходит FOXA1-индуцированное «разрыхление» хроматина [18]. Затем с данным сайтом ДНК взаимодействует DBD ER. За счет этих механизмов формируется своеобразная розетка,

Рис. 3. «Связанный» механизм активации транскрипции [16].**Fig. 3. "Linked" mechanism of transcription activation [16].****Рис. 4. MISS-механизмы эстроген-опосредованной активации транскрипции [16].****Fig. 4. MISS-mechanisms of estrogen-mediated transcription activation [16].**

которая передает сигналы от эстрадиола непосредственно к гену-мишени. Это в свою очередь приводит к прямому индуцированию транскрипции ряда генов.

Все эти процессы составляют классический геномный механизм активации транскрипции (рис. 2). Однако кроме прямого влияния эстрадиол может косвенно активировать процессы транскрипции за счет стимулирования выработки опосредованных транскрипционных факторов (AP-1, связывающий димер Fos/Jun), которые обуславливают так называемый «связанный» подвид геномного механизма (рис. 3).

Но вместе с тем кроме ядерной локализации ER имеют и мембранное расположение. В свою очередь их активация, обусловленная взаимодействием с LBD, приводит к запуску киназных каскадов, которые опосредованно стимулируют транскрипцию тех же генов. Однако кроме мембранных ER эстрадиол имеет еще одну точку приложения, а именно мембранный GPER, активация которого приводит к включению тех же протеинкиназных каскадов, что и для мембранных ER. Исходя из этого, активация данных двух мембранных ER способствует развитию негеномного механизма активации транскрипции, или мембран-иницированного сигнала (MISS); рис. 4. Вместе с тем все описанные механизмы имеют одну конечную точку, а именно активацию РНК-полимеразы 2-го типа, которая и запускает все дальнейшие процессы транскрипции [16].

Мембранные ER – основной виновник торжества

Выше мы отметили четыре ключевых эстроген-опосредованных механизма передачи сигнала (2 геномных и 2 негеномных), которые ассоциированы со взаимодействием эстрадиола с рецепторами как ядерной, так и мембранной локализации. Однако весьма интересны тонкости опосредованной регуляции транскрипции через MISS. Так, взаимодействие с мембранными ER (как классическим ER-α, действующим через ряд промежуточных агентов, так и GPER) приводит к активации внутриклеточных сигнальных протеинкиназных систем (протеинкиназа B – AKT, митоген-активируемая протеинкиназа – MAPK и фосфоинозитид-3-киназа – PI3K). Кроме того, отмечают еще один мембранный белок, играющий ключевую роль в патогенезе ГЗМЖ наряду с эффектами, индуцированными ERα. Им является рецептор фактора роста эпителия, или тирозиновая протеинкиназа (HER2), которая имеет обособленный от рассматриваемого нами механизм, однако пути реализации сигнала с данного рецептора заметно перекликаются с таковыми при активации ERα за счет активного включения в идентичные протеинкиназные пути, что также учитывается при подборе специфической терапии, поскольку ERα- и HER2-положительные аденокарциномы МЖ являются основными фенотипами РМЖ.

Вместе с тем необходимо вернуться к особенностям реализации сигнала, опосредованного ER. Так, в ходе взаимодействия E2 с мембранными рецепторами активно высвобождаются ионы Ca^{2+} , образуется фосфатидилинозитол-3-фосфат (приводит к активации AKT) и активируется аденилатциклаза, стимулирующая образование циклического аденозинмонофосфата, который является одним из главных внутриклеточных вторичных мессенджеров, способствующих активации протеинкиназы A. Наряду с аденозинмонофосфатом факторы роста (трансформирующий фактор роста-α и инсулиноподобный фактор роста) активизируют те же протеинкиназные каскады, что обуславливают включение в негеномный механизм ядерных ER путем фосфорилирования их сериновых и тирозиновых остатков, даже в отсутствие эстрадиола.

Данные взаимодействия в конечном итоге приводят к активации транскрипции эстроген-зависимых сайтов хроматина, идентичных таковым при геномном пути, обусловленном прямым взаимодействием эстрогенов с ядерными рецепторами. Как мы упоминали, конечной точкой включения мембранных рецепторов является активация транскрипции генов, участвующих в ключевых процессах клеточного цикла, а именно циклина D₂ и Bcl-2, а также пролиферативного маркера Ki-67 [9].

Таким образом, на данный момент все больше внимания уделяется негеномным сигнальным путям эстрогенов, которые реализуются именно за счет взаимодействия эстрадиола с мембранными ER. Кроме того, данная локализация рецепторов является наиболее важной с точки зрения патогенеза ГЗМЖ, поскольку рецепторы, лежащие на поверхности, активизируются намного легче, чем рецепторы ядерной локализации, для чего требуется диффузия молекул эстрадиола и их прохождение через цитозольную систему клетки.

Резюме. Таким образом, ключевыми механизмами передачи эстроген-опосредованных сигналов в клетке являются негеномные, или MISS-механизмы, осуществляемые через классические ER или GPER. Их активация приводит к запуску протеинкиназных систем, сигнализирующих ядерным рецепторам о необходимости транскрипции генов-мишеней (рис. 5). Кроме того, активация мембранных рецепторов (как классического ER-α, так и GPER) приводит к стимули-

рованию транскрипции генов, регулирующих процессы клеточного деления, которые играют важную роль в реализации гиперпролиферативных паттернов.

ER: так похожи, но такие разные...

ER α и ER β имеют практически идентичное строение, однако их локализация и функциональная роль в МЖ несколько различаются. Так, α -подтип концентрируется преимущественно в ядрах эпителиальных клеток долек и протоков МЖ. β -рецепторы обнаруживаются в тканях МЖ, а также в миоэпителиальных, стромальных и эндотелиальных клетках. Описанная активация транскрипции факторов активации клеточного цикла (циклин D2) и антиапоптотического фактора (Bcl-2) характерна именно для ER α , в то время как активация β -рецепторов приводит к противоположным эффектам. ER β препятствуют эффектам, опосредованным ER α , за счет образования с ними гетеродимеров с последующей инактивацией. Исходя из этого, высокие уровни экспрессии ER β способствуют протекции ГЗМЖ и снижают риск их развития [20]. Кроме того, отмечено, что β -подтип ER является доминантным ингибитором ER α , что обуславливает его ведущую роль в предикции ГЗМЖ.

По данным исследования N. Honma и соавт. (2008 г.), в которое вошли 442 пациентки с верифицированным РМЖ, выявлено, что показатели выживаемости при наличии aberrантных паттернов экспрессии ER β 1 существенно хуже, чем при нормальном уровне экспрессии. Пациентки с ER α и PGR (прогестероновые рецепторы) негативным РМЖ с нормальной экспрессией ER β имели более благоприятный прогноз [21]. При этом роль других подтипов ER β находится на стадии обсуждения, ведь нарушение экспрессии некоторых из них также может играть роль в патогенезе ГЗМЖ.

Резюме. Таким образом, ER α являются ключевым подвидом ER, потенцирующих нарушения в процессах клеточного деления за счет повышения экспрессии циклинов и антиапоптотического фактора. В свою очередь ER β 1 являются прямыми антагонистами α -подтипа, о чем свидетельствуют данные, доказывающие их антипролиферативный эффект. При этом другие типы β -семейства ER могут играть определенную, но вместе с тем неглавную роль в развитии клеточной гиперпролиферации, однако все это прерогатива дальнейших клинических исследований.

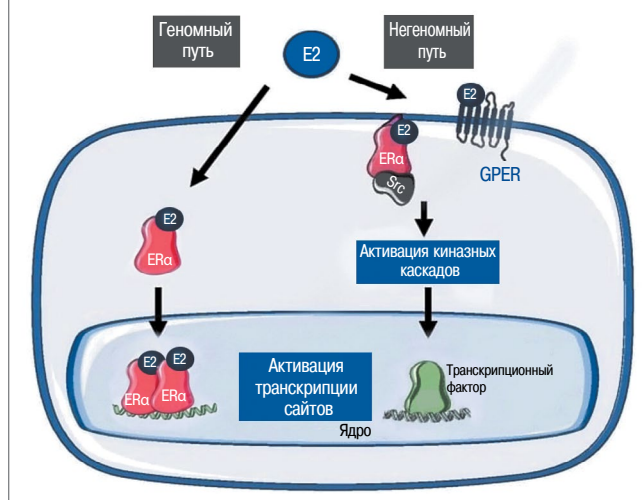
Клеточный цикл как основная мишень эстрогенов

Следующим паттерном реализации патологической пролиферации после активации циклина, опосредованной ER α , являются существенные изменения в клеточном цикле. Хорошо известно, что клеточный цикл состоит из следующих фаз: G₀, G₁, S, G₂ и M. Он является динамической системой, паттерны которой должны быть строго упорядочены, ведь любая поломка приведет к нарушению работы всего механизма. Дирижерами всех его фаз являются циклины и циклин-зависимые протеинкиназы. Наиболее важным в патогенезе гиперпролиферативных заболеваний (в том числе МЖ) является переход G₁-S, поскольку именно в данный промежуток начинается следующий цикл клеточного деления. Этот порог в контексте ГЗМЖ существенно ослаблен, что делает процессы клеточного деления избыточными и неконтролируемыми. Переход G₁-S обеспечивается белком ретинобластомы. Активация данного агента клеточного цикла возникает путем индукции циклинами D₁, D₂ или D₃ циклинзависимых протеинкиназ 4 и 6-го типов (Cdk4/6), которые в свою очередь фосфорилируют и активируют ретинобластомы.

Данное взаимодействие приводит к фосфорилированию Cdk2 в комплексе с циклином E₁/E₂, которые и обеспечи-

Рис. 5. Механизмы эстроген-опосредованной активации транскрипции генов [19].

Fig. 5. Mechanisms of estrogen-mediated gene transcription activation [19].



вают тот быстрый переход в следующий клеточный цикл. Фосфорилированная форма ретинобластомы приводит к повышению экспрессии ряда генов, участвующих в процессах репликации и митоза. К тому же комплексы циклин E/Cdk2 могут единолично фосфорилировать ряд белков, участвующих в репликации ДНК. Все дальнейшие паттерны пролиферативной дисрегуляции берут на себя именно циклины E₁/E₂. Кроме того, данные агенты клеточного цикла играют важную роль в развитии резистентного РМЖ и являются одними из главных терапевтических мишеней в лечении данных заболеваний [22].

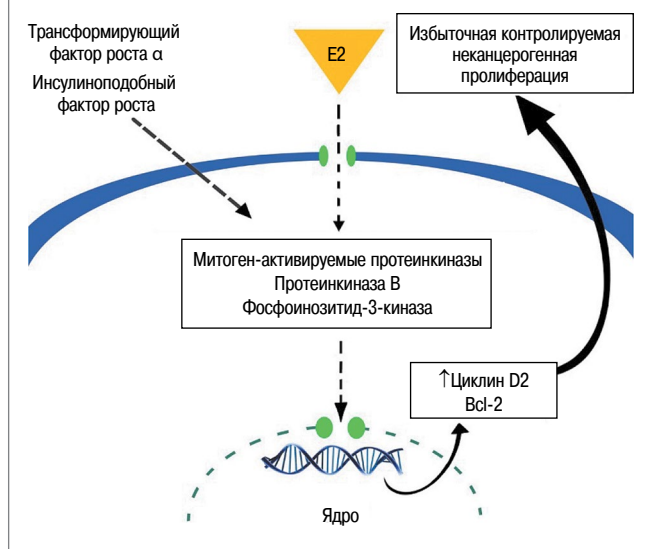
Однако помимо прямых геномных воздействий на процессы пролиферации КМЖ, как мы упомянули, эстрогены способны активировать ряд факторов роста, выполняющих роль специфичных ауто- и паракринных факторов, также способных провоцировать опосредованную гиперпролиферацию эпителиального компартмента (трансформирующий фактор роста α , инсулиноподобный фактор роста 1/2, эпидермальный фактор роста). Не менее важным является и эстроген-опосредованная активация протоонкогенных факторов, таких как c-Fos, c-Myc, c-Jun [11]. Кроме того, уже упомянутый циклин E также можно отнести к группе протоонкогенов за счет его весомого вклада в процессы патологической пролиферации [22].

Резюме. Таким образом, ER α являются основным предиктором гиперпролиферативных процессов в эпителиальном компартменте МЖ. Данный аспект обусловлен нарушением ключевых паттернов регуляции процессов клеточного цикла, смещением чаши весов в сторону активного деления клеток и снижением апоптотического потенциала клеточного пула.

ДДМЖ и РМЖ: сходства понятны, а где же различия?

Важно разграничить конечные точки патогенеза ДДМЖ и РМЖ. Безусловно, оба заболевания имеют общую патогенетическую основу – гиперпролиферацию, обусловленную избыточной активацией ER α , преимущественно мембранной локализации. Однако в контексте ДДМЖ пролиферативный паттерн клеток эпителиального компартмента МЖ является избыточным, но контролируемым или неканцерогенным (рис. 6).

Но вместе с тем в контексте РМЖ данный порог преодолевается, из-за чего возникает аномальная канцерогенная

Рис. 6. Патогенез ДДМЖ.**Fig. 6. Pathogenesis of benign mammary dysplasia.**

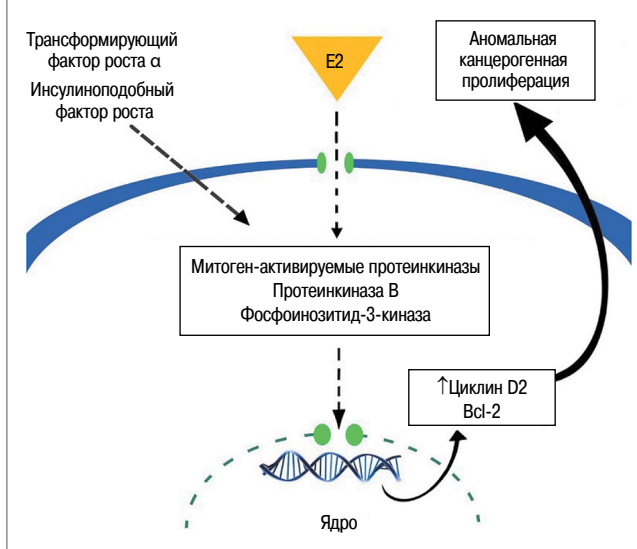
пролиферация, приводящая к неконтролируемому делению клеток и накоплению генетических поломок в каждой новой клеточной генерации (рис. 7). Исходя из этого, мы акцентируем внимание на том, что ДДМЖ и РМЖ – это заболевания с общностью сути, но никак не с идентичными последствиями.

Таким образом, избыточная активация ERα является одним из главных триггеров гиперпролиферативных процессов в МЖ. Кроме того, эстрогены реализуют свой пролиферативный эффект не только геномными, но и обходными путями, что обуславливает их крайне сложный механизм действия. Исходя из всего сказанного, необходимо отметить ключевые аспекты, ограничивающие использование ГК у пациенток с ГЗМЖ.

ГЗМЖ и ГК: преодолимая несовместимость?

Эстроген-индуцированная ДДМЖ и гормонозависимый РМЖ обладают общностью патогенетических основ, однако подходы к консультированию данных пациенток по вопросам контрацепции существенно различаются. Также необходимо упомянуть о таком крайне распространенном в обществе явлении, как гормонофобия. Данный феномен современности, не имеющий в основе связанных с научной действительностью фактов, с течением времени набирает все большие обороты. И вследствие этого женщина оказывается в плену страха и культивированных мифов. Исходя из этого, мы считаем своей задачей осветить вопрос безопасности гормональных контрацептивов у пациенток с заболеваниями МЖ.

Одним из самых удобных и распространенных методов ГК являются КОК. В этой связи важно разобраться в особенностях влияния данной группы препаратов на развитие ГЗМЖ. В соответствии с действующими отечественными рекомендациями пациентки с верифицированной ДДМЖ классифицируются как первая категория согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ (2015 г.) [23, 24]. Это означает, что такие пациентки не имеют противопоказаний к назначению методов ГК. Более того, есть данные, свидетельствующие о терапевтическом потенциале КОК в отношении редукции фиброзно-кистозной мастопатии, поскольку они успешно могут нивелировать явление относительной гиперэстрогении [25, 26].

Рис. 7. Патогенез РМЖ.**Fig. 7. The pathogenesis of breast cancer.**

Исходя из этого, необходимо рассмотреть два других контингента женщин – с выявленными мутациями генов *BRCA1/2* без РМЖ и с верифицированным гормонозависимым РМЖ.

Нередко генетические нарушения, связанные с нарушениями экспрессии *BRCA1/2*, трактуются неверно. Данные гены обнаруживаются в интактном геноме и играют крайне важную роль. Так, *BRCA1* кодирует важнейший онкосупрессорный белок p220. Белки, кодируемые *BRCA2*, также обладают опухоль-редуцирующими эффектами. Исходя из этого, роль данных генов в поддержании нормальных паттернов репарации хроматина крайне важна. Однако в случае нарушений их последовательности эта динамическая и крайне сложная онкосупрессорная система «теряет тормоза». Следовательно, в контексте генов *BRCA1/2* имеет значение не само их наличие, а «поломка» [27]. Актуальность данного вопроса весьма высока, поскольку мутации этих генов у 90% женщин приводят к развитию РМЖ [28]. По данным 58 исследований в разных странах, распространенность мутаций *BRCA1/2* варьировалась от 1,8% (в Испании) до 36,9% (в США) у женщин с верифицированным РМЖ [29].

Важно упомянуть о крайне гетерогенных результатах метаанализа D. Huber и соавт. (2020 г.). Так, по данным нескольких исследований, у пациенток, использующих КОК, повышался отдаленный риск развития РМЖ. Вместе с тем другие исследования продемонстрировали полное отсутствие негативного влияния оральных контрацептивов на развитие РМЖ [30]. В свою очередь, по данным метаанализа A. Barańska и соавт. (2021 г.), включавшего 42 рандомизированных клинических исследования, выявлено незначительное повышение риска развития РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2* (отношение шансов – ОШ 1,15, 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,31) [31]. Однако согласно метаанализу S. Iodice и соавт. (2010 г.), включившему 4358 пациенток, не обнаружено риск-индуцирующего влияния КОК на развитие РМЖ (ОШ 1,13, 95% ДИ 0,88–1,45) [32].

Таким образом, результаты ряда научных исследований, направленных на изучение риск-потенцирующих свойств КОК в отношении РМЖ, остаются крайне гетерогенными. Однако совершенно точно понятно, что данная группа препаратов лишена выраженных негативных свойств в контексте повышения риска РМЖ. Согласно действующим клини-

ческим рекомендациям пациентки с мутациями *BRCA1/2* относятся к первой категории по Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ, что позволяет без ограничений назначать им КОК [23, 24]. Однако с целью протекции и редуцирования потенциальных рисков необходимо информировать пациентку о важности скрининговых осмотров, которые позволят вовремя верифицировать ГЗМЖ и начать своевременное лечение.

Ситуация в отношении риска развития РМЖ в общей популяции женщин, использующих КОК, является идентичной. Так, согласно результатам крупного метаанализа W. Kanady и соавт. (2021 г.) не выявлено значимых различий в частоте возникновения РМЖ при использовании КОК (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,95–1,07; $p=0,69$). Однако в рамках данной работы отмечалась выраженная гетерогенность полученных результатов: в 17 исследованиях типа «случай–контроль» сообщалось о положительной взаимосвязи приема КОК и развития РМЖ; в 26 исследованиях также выявлена положительная, но незначительная связь. При этом авторы 9 других исследований констатировали выраженную обратную связь между приемом КОК и риском РМЖ, а в 27 работах сообщалось о незначительной отрицательной взаимосвязи [33]. Исходя из этого, на данный момент не существует однозначного мнения в вопросе влияния КОК на повышение рисков развития РМЖ. Но, как и в ситуации с верифицированными мутациями *BRCA*, крайне важно информировать пациенток о потенциальных незначительных рисках и важности скрининговых осмотров МЖ.

В случае верифицированного гормонозависимого РМЖ ситуация строго однозначна: пациентки с выявленным РМЖ или РМЖ в анамнезе относятся к 4-й категории согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ (2015 г.) [24]. Однако совсем недавно в РФ вышел новый КОК под торговым названием Эстеретта, основанный на инновационном эстетроле (Е4) и дроспиреноне (ДРСП). Данный эстроген является поистине революционным, поскольку обладает рядом риск-редуцирующих эффектов.

КОК на основе Е4 и РМЖ: второй шанс ГК?

В 1965 г. в Стокгольме выделили эстроген с уникальным биохимическим строением, который более чем через 55 лет стал инновационным и начал активно использоваться в составе КОК. Конечно же, речь идет о Е4. Он синтезируется фетальной печенью и исключительно внутриутробно, начиная с 9-й недели гестации, что долгое время скрывало его от наших глаз [34]. Однако внушительный пул его позитивных эффектов начал раскрываться уже спустя несколько лет после открытия, а дискуссия затихала и возобновлялась вновь. И вот, в 20-е годы XXI в. он вернулся в комбинации с ДРСП, чтобы по-настоящему сотрясти мир ГК.

Е4, уже исходя из названия, имеет четвертую гидроксильную группу, присоединенную к 15-му атому углерода (15-гидроксиэстриол), что отличает его от других представителей группы эстрогенов, отмеченных выше. Данный факт свидетельствует о том, что Е4 является фармакодинамическим тупиком и не способен подвергаться существенным метаболическим перестройкам. Характерным для семейства стероидных гормонов свойством является возможность перехода одних в другие и обратно за счет возможности отщеплять и присоединять гидроксильные груп-

пы. Однако Е4 синтезируется из эстрадиола и Е3 с помощью ферментов 15 α - и 16 α -гидроксилазы, которые также могут вырабатываться только внутриутробно, что ограничивает возможность его метаболизма [19, 34, 35].

Показатель биодоступности Е4 составляет 90% при пероральном использовании. Однако наиболее интересными являются аспекты биотрансформации Е4: он полностью инактивируется в гепатоцитах путем глюкуронирования и сульфатирования. Данная особенность не позволяет Е4 формировать промежуточные метаболиты, которые могут обладать негативными побочными эффектами [36]. Кроме того, как мы упоминали, Е4 является фармакодинамическим тупиком, поскольку индуцирует СYP3A4 лишь на 23%, в то время как эстрадиол – практически в 4 раза сильнее (83%)*. Данный фермент катализирует реакцию образования промежуточных продуктов метаболизма эстрадиола за счет 2-гидроксилирования [37]. И именно четвертая гидроксильная группа Е4 в данном контексте является лимитирующей и препятствует повреждению данными метаболитами нативного хроматина и, как следствие, развитию РМЖ [38].

Данный факт играет крайне важную роль в предикции ГЗМЖ и выгодно отличает Е4 от остальных представителей эстрогенов. Однако, как мы упоминали, основным путем реализации паттернов патологической пролиферации является активация мембранных ER α , которые приводят к активации каскадов протеинкиназных систем и к повышению транскрипции пролиферативных генов. В этой связи важно отметить ключевые паттерны рецепторных взаимодействий Е4.

Так, во многих тканях Е4 способен активировать ER как мембранной (активация киназных каскадов через включение рецептора, связанного с G-белком, или ER α), так и ядерной локализации (прямое влияние на транскрипцию эстроген-специфических сайтов). В чем же тогда его отличие от эстрадиола? Е4 является первым эстрогеном с рецепторной таргетностью, поскольку в разных тканях он ведет себя по-разному. Безусловно, во многих тканях Е4 проявляет сходные с эстрадиолом рецепторные паттерны. Но в ряде других органов (МЖ, матка, костная ткань, сосуды и головной мозг) он проявляет агонистические свойства в отношении ядерных ER α и вместе с тем выступает антагонистом мембранных ER α за счет дополнительной гидроксильной группы, которая не позволяет Е4 занять необходимую пространственную ориентацию и ограничивает встраивание молекулы и изменение конформации рецептора и, как следствие, не активирует сигнальные протеинкиназные каскады.

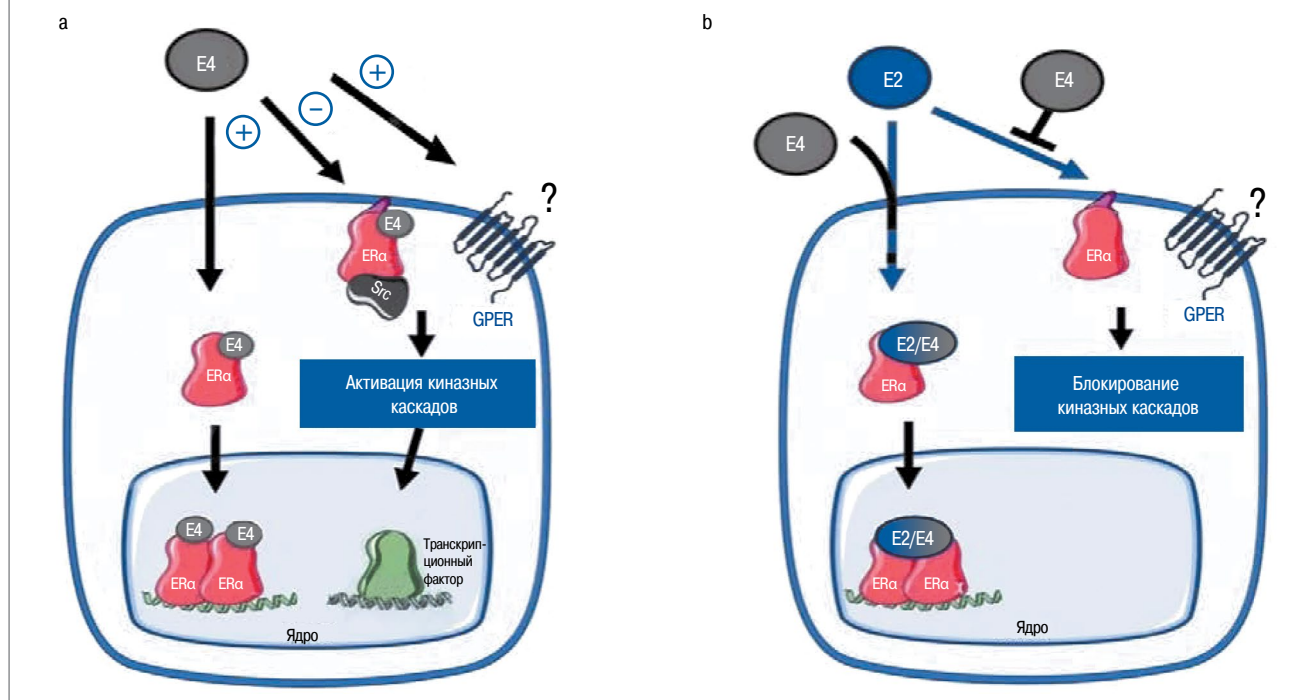
Однако аффинность Е4 к ядерным ER α слабее в 5 раз, чем таковая у эстрадиола, что также обуславливает его крайне низкий пролиферативный потенциал [19, 34–36]. Все эти аспекты укладываются в рамках частичного блокирования MISS Е4 и определяют его более благоприятный профиль в сравнении с другими эстрогенами. Здесь возникает абсолютно легитимный вопрос: «Почему блокирование частичное?» В данном контексте важно отметить, что Е4 в высоких концентрациях, существенно превышающих терапевтические, все же может активировать протеинкиназные каскады (MAPK и AKT) через особый вид мембранных GPER [36]. Однако и этот эффект оказался крайне незначительным.

Так, в исследовании C. Gérard и соавт. (2015 г.), изучавшем пролиферативное воздействие Е4 на КМЖ, эксперимен-

*Gedeon Richter. Drovelis 3 mg/14.2 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/drovelis-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 21.05.2023.

Рис. 8: *a* – механизм изолированного действия E4: индукция ядерных ERα и GPER и блокирование мембранных ERα; *b* – механизм синергического действия E4 и эстрадиола: подавление активности всех подтипов мембранных ER и индукция ядерных ER (при высокой дозе воздействия) [19].

Fig. 8: *a* – the mechanism of isolated estetrol (E4) action: induction of nuclear ERα and G-protein-coupled receptors and blocking of membrane ERα; *b* – the mechanism of synergistic action of E4 and estradiol: inhibition of all subtypes of membrane ER and induction of nuclear ER (at a high dose of exposure) [19].



тальных животных разделили на две группы: в 1-й ежедневно вводили 1 мг/кг E4, а во 2-й – 1 нмоль/л перорального эстрадиола. В ходе эксперимента выявлено пролиферативное воздействие E4 на КМЖ, которое осуществляется через ядерные ERα, GPER и систему протеинкиназ, которые опосредованно приводили, хоть и незначительно в сравнении с группой эстрадиола, к повышению экспрессии маркеров пролиферации (циклин D1 и Ki-67). Однако и этот стимулирующий эффект оказался клинически незначимым.

Доказано, что через 96 ч использования 10 нмоль/л эстрадиола пролиферативный потенциал КМЖ увеличился на 60%. В свою очередь E4 в той же дозировке не вызывал изменений пролиферативных показателей. Более того, для подобного повышения уровня пролиферации КМЖ необходимо 100-кратное увеличение дозировки, которую никоим образом нельзя использовать в терапевтических целях в составе лекарственных препаратов [39]. Данное исследование доказывает отсутствие пролиферативного потенциала E4 в отношении КМЖ в стандартных терапевтических дозировках. Безусловно, революционный эстроген способен реализовывать пролиферативный эффект через ядерный подтип или GPER ER, однако необходимая для этого дозировка многократно превышает терапевтическую и не имеет практического и клинического значений (рис. 8). Данные демонстрируют крайне благоприятный профиль безопасности E4 в отношении риска развития РМЖ в сравнении с другими представителями группы эстрогенов.

Необходимо также отметить потенциальные перспективы E4 в качестве онкосупрессорного агента. W. Yue и соавт. (2019 г.) исследовали влияние E4, E3 и эстрадиола на две клеточные линии эпителиального компартмента МЖ: интактную группу клеток (MCF-7) и эстроген-дефицитную клеточную линию. В интактной эстрадиол проявлял в 2000 раз более мощный пролиферативный эффект, чем E4.

При этом в эстроген-дефицитной E4 ингибировал процессы пролиферации клеточного пула и активировал процессы апоптоза. Кроме того, при синергическом использовании E4 и E2 отмечался выраженный антипролиферативный эффект (рис. 8) [40]. Полученные данные также демонстрируют крайне низкий пролиферативный потенциал E4 и доказывают выраженное антипролиферативное воздействие E4 на клетки эпителия МЖ при его совместном использовании с эстрадиолом, что создает для нас ряд будущих терапевтических перспектив.

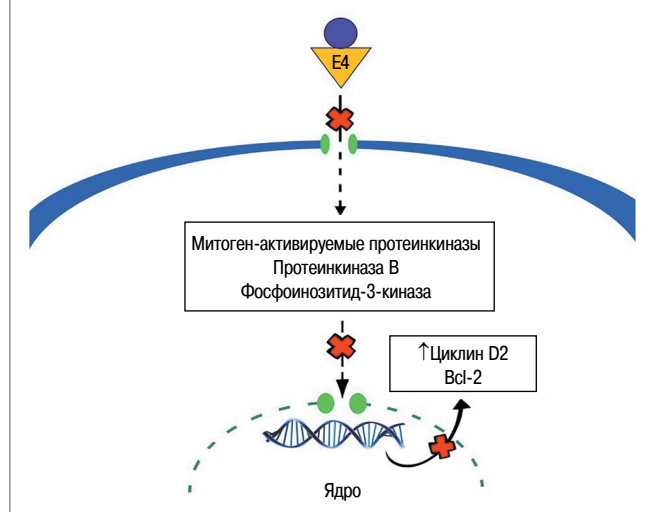
Таким образом, нам удалось разобрать ключевые паттерны рецепторных взаимодействий E4 с клетками эпителия МЖ. Данный эстроген обладает свойством рецепторной таргетности, за счет чего он способен активировать лишь ядерные ERα и блокировать ER клеточной мембраны (рис. 9). Кроме того, как показано выше, стимуляция ядерных или E4-специфических рецепторов GPER, способных привести к повышению пролиферативного потенциала клеток, возможна лишь при концентрации E4, существенно превышающей терапевтическую. Кроме того, показано, что E4 демонстрирует выраженный антипролиферативный эффект при синергическом использовании с E2.

Резюмируя сложившуюся ситуацию, КОК на основе E4 при верифицированном гормонозависимом РМЖ может быть не только безопасным, но и терапевтически полезным. Несмотря на то что КОК не противопоказаны при ДДМЖ, Эстеретта – единственный гормональный контрацептив, который способен раскрыть «тайну улыбки Моны Лизы», поскольку мы рассматриваем его не только с точки зрения высоких показателей безопасности, но и в контексте возможных терапевтических перспектив.

Что касается практического использования КОК на основе E4 и ДРСП в контексте снижения частоты мастодии, то необходимо напомнить, что суммарная частота мастодии у женщин, использующих КОК, может достигать 40% [41].

Рис. 9. Антагонистический эффект E4 в отношении мембранных ERα.

Fig. 9. Antagonistic effect of E4 on membrane ERα.



Данный вопрос является крайне актуальным, поскольку существует ряд научных данных, свидетельствующих о повышении риска развития РМЖ при наличии циклической мастодинии. Кроме того, выявлено, что ее длительность напрямую коррелирует с повышением риска развития РМЖ в будущем [42]. И в этой связи важно отметить эффекты КОК на основе E4/ДРСП в отношении снижения частоты мастодинии в сравнении с другими препаратами данной фармакологической группы.

Исследование объединенного анализа клинических испытаний III фазы КОК на основе E4/ДРСП на европейско-российской (n=1553) и североамериканской (n=1864) популяциях выявило, что распространенность мастодинии не превышает 4% пациенток, использовавших КОК на основе E4/ДРСП [43]. Между тем, по данным исследования другой степени доказательности (систематический обзор J. Тап и соавт. 2010 г.), направленного на изучение побочных эффектов КОК на основе этинилэстрадиола (ЭЭ) и ДРСП, распространенность мастодинии составила 8,5%. При этом мастодиния при использовании КОК на основе ЭЭ и ципротерона ацетата (ЦПА) отмечается практически в 2 раза чаще (16,3% против 8,5%); рис. 10 [44].

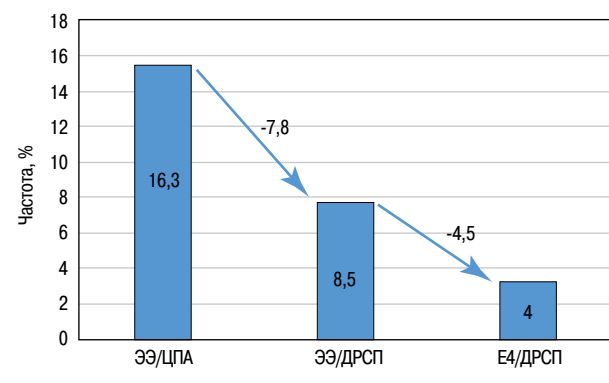
Полученные данные подтверждают существенный скачок прогресса в отношении инновационного КОК на основе E4/ДРСП, обладающего не только высокой контрацептивной эффективностью, но и риск-редуцирующими свойствами в отношении мастодинии, в частности ГЗМЖ, за счет входящего в его состав уникального и по-настоящему революционного E4 (рис. 10).

Через тернии к звездам...

Таким образом, нам удалось рассмотреть чрезвычайно важную проблему современной репродуктивной медицины, а именно особенности ГК у пациенток с заболеваниями МЖ. Данный орган женской репродуктивной системы является крайне чувствительным к физиологическим циклическим изменениям и ряду экзо- и эндогенных гормональных факторов. Современное нозологическое трио МЖ представлено мастодинией, ДДМЖ и РМЖ. Последний в свою очередь является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований женских репродуктивных органов, что подтверждает крайне высокую актуальность

Рис. 10. Частота мастодинии на фоне КОК.

Fig. 10. The incidence of mastodynia in subjects taking combined oral contraceptives.



обсуждения данной проблемы в отношении профилактики и поиска новых подходов к лечению РМЖ.

В статье освещены ключевые паттерны реализации гиперпролиферативных процессов эпителиального компартмента МЖ с точки зрения его стероидно-рецепторных и генетических триггеров. Понимание данных аспектов патогенеза заболеваний МЖ поможет не только сформировать целостное представление о патогенезе ГЗМЖ, но и обозначить ряд перспектив в отношении преодоления и предикции РМЖ. Вопрос назначения КОК у пациенток с ДДМЖ и верифицированными мутациями генов *BRCA1/2* является однозначным: пациентки данных когорт относятся к 1-й категории согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ.

Мы продемонстрировали ключевые особенности инновационного КОК на основе E4/ДРСП. Так, данный контрацептив показал ряд позитивных свойств (высокий контрацептивный эффект, высокий показатель безопасности, снижение частоты мастодинии, а также риск-редуцирующий эффект у пациенток с мастодинией и ДДМЖ). В контексте контраверсионного вопроса назначения КОК при ГЗМЖ можно раскрыть многие тайны, которые ранее казались неизвестными.

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.

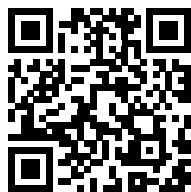
Литература/References

- Павлова Е.А., Араkelов С.Э., Ордиянц И.М., и др. Современные представления о доброкачественных дисплазиях молочных желез и их связи с гинекологическими заболеваниями. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2012;5:487-93 [Pavlova EA, Arakelov SE, Ordiyants IM. Modern representations of benign mammary dysplasias and their connection with gynecological diseases. *Vestnik RUDN, seriia Meditsina*. 2012;5:487-93 (in Russian)].
- Каприн А.Д. Мастопатии. Под ред. Каприна А.Д., Рожковой Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Kaprin AD. Mastopatii. Pod red. Kaprina AD, Rozhkovoi NI. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Хуцишвили О.С., Иванова О.Ю., Лунева И.С., Ангалева Е.Н. Анализ факторов риска рака молочной железы у женщин раннего репродуктивного возраста. *Женское здоровье и репродукция*. 2018;10(29) [Khutishvili OS, Ivanova OYu, Luneva IS, Angaleva EN. Analiz faktorov riska raka molochnoi zhelezy u zhenshchin rannego reproduktivnogo vozrasta. *Zhenskoe zdorov'e i reproduksiia*. 2018;10(29) (in Russian)].
- Кулагина Н.В., Одинцов В.А. Мастодиния: патогенез, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология*. 2022;6:33-9 [Kulagina NV, Odintsov VA. Mastodynia: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;6:33-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.6.33-39
- Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022, 2023.
- Razik MA, Alsubaie AM, Alsetri HM, et al. Clinical and histopathological features of breast tumors in women: a cross-sectional study at three hospitals in the Kingdom of Saudi Arabia. *Pan Afr Med J*. 2021;39:267. DOI:10.11604/pamj.2021.39.267.30341
- Нурманова А., Султанова З.И., Аннаоразов Ы.А. Факторы и их роль в заболеваемости, смертности, выживаемости при раке молочной железы. *Вестник КазНМУ*. 2018;1:112-4 [Nurmanova A, Sultanova ZI, Anaorazov YA. Factors and their role in morbidity, mortality, survival in mammary cancer. *Vestnik KazNMU*. 2018;1:112-4 (in Russian)].
- Морозов С.П., Ветшева Н.Н., Диденко В.В., и др. Организация программы популяционного скрининга злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения: методические рекомендации. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 55. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020 [Morozov SP, Vetsheva NN, Didenko VV, et al. Organizatsiia programmy populiatsionnogo skrininga zlokachestvennykh novoobrazovaniy molochnoi zhelezy sredi zhenskogo naseleniia: metodicheskie rekomendatsii. Seriiia «Luchshie praktiki luchevoi i instrumental'noi diagnostiki». Vyp. 55. Moscow: GBUZ «NPKTs DiT DZM», 2020 (in Russian)].
- Довжикова И.В., Андриевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 1. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;72:120-7 [Dovzhikova IV, Andrievskaya IA. Estrogen receptors (review). Part 1. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;72:120-7 (in Russian)]. DOI:10.12737/artide_5d0ad2e5d54867.15780111
- Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. *Research and Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):45-51 [Rasskazova EA, Rozhkov NI. Screening for early detection of breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):45-51 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51
- Рожкова Н.И., Сотников А.А., Сотникова Л.С., Овсянникова Т.В. Молочная железа. Не оставлять без внимания. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019 [Rozhkova NI, Sotnikov AA, Sotnikova LS, Ovsyannikova TV. Molochnaia zheleza. Ne ostavliat' bez vnimaniia. Dobrokachestvennaia displaziia molochnoi zhelezy: sovremennye predstavleniia. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
- Захурдаева Л.Д. Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010;8(37):41-5 [Zakhurdaeva LD. Estrogeny: biologicheskie i farmakologicheskie efekty. *Meditsinskie aspekty zdorov'ia zhenshchiny*. 2010;8(37):41-5 (in Russian)].
- Радзинский В., Хамошина М., Раевская О., и др. Очерки эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии. М.: Медиа-бюро Статус презенс, 2020 [Radzinskii V, Khamoshina M, Raevskaia O, et al. Ocherki endokrinnoi ginekologii. Ot sindroma k diagnozu i vyboru terapii. Moscow: Mediabiuro Status prezens, 2020 (in Russian)].
- Bonfiglio R, Di Pietro ML. The impact of oral contraceptive use on breast cancer risk: state of the art and future perspectives in the era of 4P medicine. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:11-8. DOI:10.1016/j.semcancer.2020.10.008
- Saha T, Makar S, Swetha R, et al. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment. *Eur J Med Chem*. 2019;177:116-43. DOI:10.1016/j.ejmech.2019.05.023
- Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: new directions in the new millennium. *Endocr Rev*. 2018;39(5):664-75. DOI:10.1210/er.2018-00087
- Helsen C, Kerkhofs S, Clinckemalie L, et al. Structural basis for nuclear hormone receptor DNA binding. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;348(2):411-7. DOI:10.1016/j.mce.2011.07.025
- Hah N, Kraus WL. Hormone-regulated transcriptomes: lessons learned from estrogen signaling pathways in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):652-64. DOI:10.1016/j.mce.2013.06.021
- Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
- Girgert R, Emons G, Gründker C. Estrogen signaling in ERα-negative breast cancer: ERβ and GPER. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:781. DOI:10.3389/fendo.2018.00781
- Honma N, Horii R, Iwase T, et al. Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3727-34. DOI:10.1200/JCO.2007.14.2968
- Milioli HH, Alexandrou S, Lim E, Caldon CE. Cyclin E1 and cyclin E2 in ER+ breast cancer: prospects as biomarkers and therapeutic targets. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(5):R93-112. DOI:10.1530/ERC-19-0501
- Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы». Утверждены Минздравом РФ, 2020 [Klinicheskie rekomendatsii «Dobrokachestvennaia displaziia molochnoi zhelezy». Utverzhdeny Minzdravom RF, 2020 (in Russian)].
- Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции, 2022 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsepsii, 2022 (in Russian)].
- Alipour S, Eskandari A. Prescribing oral contraceptives in women with breast diseases: a matter of concern for the gynecologist. *Arch Breast Can*. 2019;6(2):55-66. DOI:10.32768/abc.20196255-66
- Kumar N, Prasad J. Epidemiology of benign breast lumps, is it changing: a prospective study. *Int Surg J*. 2019;6(2):465-9. DOI:10.18203/2349-2902.isj20190089
- Silver DP, Livingston DM. Mechanisms of BRCA1 tumor suppression. *Cancer Discov*. 2012;2(8):679-84. DOI:10.1158/2159-8290.CD-12-0221
- Высоцкая И.В., Летягин В.П., Воротников И.К., и др. Пероральные контрацептивы и менопаузальная гормональная терапия как категории риска рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019;15(2):42-51 [Vysotskaya IV, Letyagin VP, Vorotnikov IK, et al. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy as breast cancer risk categories. *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(2):42-51 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2019-15-2-42-51
- Armstrong N, Ryder S, Forbes C, et al. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543-61. DOI:10.2147/CLEPS206949
- Huber D, Seitz S, Kast K, et al. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):875-84. DOI:10.1007/s00404-020-05458-w
- Barańska A, Błaszczuk A, Kanadys W, et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis

- of Case-Control Studies, 2009–2020. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5654. DOI:10.3390/cancers13225654
32. 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
33. Kanady W, Barańska A, Malm M, 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. DOI:10.3390/ijerph18094638
34. Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):69–72. DOI:10.1080/13697130802056321
35. Fruzzetti 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
36. Gérard C, Arnal JF, Jost M, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(2):121–37. DOI:10.1080/17512433.2022.2054413
37. Cheng ZN, Shu Y, Liu ZQ, et al. Role of cytochrome P450 in estradiol metabolism in vitro. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22(2):148–54.
38. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):64–8. DOI:10.1080/13697130802050340
39. Gérard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85–95. DOI:10.1530/JOE-14-0549
40. Yue W, Verhoeven C, Bernnink HC, et al. Pro-apoptotic effects of estetrol on long-term estrogen-deprived breast cancer cells and at low doses on hormone-sensitive cells. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019;13:1178223419844198. DOI:10.1177/1178223419844198
41. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. К вопросу о профилактике патологии молочных желез. *Reproductive Endocrinology*. 2012;8:10–6 [Tatarchuk TF, Efimenko OA. K voprosu o profilaktike patologii molochnykh zhelez. *Reproductive Endocrinology*. 2012;8:10–6 (in Russian)]. DOI:10.18370/2309-4117.2012.8.10-16
42. Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, et al. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *Br J Cancer*. 1992;65(6):945–9. DOI:10.1038/bjc.1992.198
43. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception*. 2022;116:44–50. DOI:10.1016/j.contraception.2022.10.004
44. Tan JKL, Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int J Womens Health*. 2010;1:213–21. DOI:10.2147/ijwh.s3916

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Послеоперационный илеус в акушерско-гинекологической практике: перспективное решение проблемы

Д.И. Трухан^{✉1}, Е.Н. Деговцов¹, Е.А. Деговцова², В.Е. Карасев^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²БУ ДПО «Омский областной центр повышения квалификации работников здравоохранения», Омск, Россия;

³БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

Аннотация

В акушерско-гинекологической практике после операций на брюшной полости возможно развитие динамической кишечной непроходимости, которая обозначается как послеоперационный илеус (ПОИ). Частота ПОИ после гинекологической операции составляет в среднем 10–15% (в диапазоне 5–25%). Жевательная резинка используется в абдоминальной хирургии и акушерско-гинекологической практике для уменьшения послеоперационной кишечной непроходимости с начала XXI в. В рамках представленного обзора рассмотрены основные рандомизированные клинические исследования, обзоры и метаанализы, посвященные изучению эффекта жевательной резинки после хирургических вмешательств в акушерско-гинекологической практике для профилактики ПОИ. Приведенные в обзоре данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения жевательной резинки в послеоперационном периоде для профилактики ПОИ в данной практике.

Ключевые слова: акушерство, гинекология, кесарево сечение, абдоминальная хирургия, послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта, послеоперационный илеус, профилактика, жевательная резинка, флатус, дефекация

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Деговцова Е.А., Карасев В.Е. Послеоперационный илеус в акушерско-гинекологической практике: перспективное решение проблемы. Гинекология. 2023;25(3):301–306. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202288

© ООО «КОНСУЛЬТИВ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Postoperative ileus in obstetric and gynecological practice: a prospective solution to the problem: A review

Dmitry I. Trukhan^{✉1}, Evgeny N. Degovtsov¹, Elena A. Degovtsova², Vladimir E. Karasev^{1,3}

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²Omsk Regional Center for Advanced Training of Health Workers, Omsk, Russia;

³Clinical Oncology Dispensary, Omsk, Russia

Abstract

In obstetric and gynecological practice, after operations on the abdominal cavity, the development of dynamic intestinal obstruction, which is referred to as postoperative ileus, is possible. The frequency of POI after gynecological surgery averages 10–15% (range 5–25%). Chewing gum has been used in abdominal surgery and obstetric and gynecological practice to reduce postoperative intestinal obstruction since the beginning of the 21st century. The present review considers the main randomized clinical trials, reviews and meta-analyses devoted to the study of the effect of chewing gum after surgical interventions in obstetric and gynecological practice for the prevention of postoperative ileus. The data presented in the review indicate the effectiveness and safety of the use of chewing gum in the postoperative period for the prevention of postoperative ileus in obstetric and gynecological practice.

Keywords: obstetrics, gynecology, caesarean section, abdominal surgery, postoperative gastrointestinal paresis, postoperative ileus, prevention, chewing gum, flatus, defecation

For citation: Trukhan DI, Degovtsov EN, Degovtsova EA, Karasev VE. Postoperative ileus in obstetric and gynecological practice: a prospective solution to the problem: A review. Gynecology. 2023;25(3):301–306. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202288

Информация об авторах / Information about the authors

✉Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876; SPIN-код: 2414-6938

Деговцов Евгений Николаевич – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0385-8232; SPIN-код: 8566-7424

Деговцова Елена Алексеевна – преподаватель акушерства и гинекологии БУ ДПО ОО ЦПК РЗ

Карасев Владимир Евгеньевич – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии, лучевой терапии дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ, зав. хирургическим отд.-нием №3 БУЗ ОО КОД. E-mail: osmaoncology@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6134-8719; SPIN-код: 2081-4205

✉Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876; SPIN code: 2414-6938

Evgeny N. Degovtsov – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0385-8232; SPIN code: 8566-7424

Elena A. Degovtsova – Obstetrics and Gynecology Teacher, Omsk Regional Center for Advanced Training of Health Workers

Vladimir E. Karasev – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University, Clinical Oncology Dispensary. E-mail: osmaoncology@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6134-8719; SPIN code: 2081-4205

В акушерско-гинекологической практике после операций на брюшной полости возможно развитие нарушений нормальной согласованной пропульсивной моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это состояние динамической кишечной непроходимости (эпизод желудочно-кишечной гипомоторики) обозначается как послеоперационный илеус (ПОИ), или послеоперационный парез ЖКТ [1–3].

ПОИ является одним из основных поводов для беспокойства у хирургов, поскольку он увеличивает продолжительность госпитализации, стоимость лечения и послеоперационную заболеваемость. При ПОИ возрастают сроки пребывания в больнице, стоимость ухода и послеоперационная заболеваемость у пациенток, перенесших обширные гинекологические операции [4–6].

Определение ПОИ является относительно консенсусным, хотя и с переменным определением интервала к разрешению ПОИ в диапазоне от 2 до 7 дней в разных источниках. Вместе с тем эта вариативность является основной причиной невоспроизводимости исследований и трудностей в интерпретации их результатов [7, 8].

Частота развития ПОИ в клинике абдоминальной хирургии составляет от 10 до 30% [7, 9]. Частота ПОИ после гинекологической операции составляет в среднем 10–15% [10, 11], в диапазоне 5–25% [11]. По данным ГБУЗ МО МОНИИАГ, частота возникновения ПОИ как осложнения послеродового периода составляет не менее 6% [4].

Сохраняется актуальным вопрос лечения и профилактики ПОИ [2–5]. Ученые из США провели поиск по Кокрановской базе данных обзоров и базам данных OVID и веб-сайту Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (1950 г. – апрель 2009 г.) с использованием термина «послеоперационная кишечная непроходимость» [12]. Авторами выявлено 3 метаанализа, 2 – на жевательную резинку (ЖР) и 1 – на алвимопан, а также 18 клинических исследований. Только ЖР и антагонист периферических опиоидных рецепторов периферического действия алвимопан показали эффективность в предотвращении ПОИ. Применение ЖР сократило время до первого флатуса и опорожнения кишечника (взвешенная разница средних – ВСР – 21 ч; $p=0,0006$ и 33 ч соответственно; $p=0,0002$). Применение в настоящее время алвимопана ограничено, что связано с повышенным риском инфаркта миокарда и высокой стоимостью препарата [12–15].

Спустя десятилетие исследователями из Австралии в систематическом обзоре рекомендаций [16], направленных на восстановление функции ЖКТ после хирургического вмешательства на органах брюшной полости, отмечено, что наиболее часто рекомендуемыми вмешательствами стали слабительные на основе магнезия (48,6%) и применение ЖР (35,1%) и значительно реже – алвимопан (16,2%), лактулоза (10,8%), неостигмин и бисакодил (по 5,4%).

Вместе с тем в последних отечественных обзорах по проблеме ПОИ в абдоминальной хирургии [2, 3] и акушерско-гинекологической практике [4, 5] возможности применения ЖР для профилактики ПОИ посвящено по 1 абзацу, с небольшим количеством ссылок на литературные источники.

В абдоминальной хирургии и акушерско-гинекологической практике ЖР используется для уменьшения послеоперационной кишечной непроходимости с начала XXI в. [17, 18]. Пациенты с дополнительным включением в послеоперационный период ЖР отмечают появление флатуса и первого опорожнения кишечника раньше, чем те, которые проходят обычное стандартное послеоперационное лечение, и имеют более низкую частоту послеоперационных осложнений.

Применение ЖР в акушерско-гинекологической практике для профилактики ПОИ может стать перспективным решением этой актуальной проблемы. Механизмы, предложенные для объяснения эффекта ЖР при ПОИ, сосредоточены на жевании, которое может действовать на цефально-вагусную стимуляцию пищеварения, вырабатывая гормоны, связанные с моторикой кишечника [17, 19–21], или как «фиктивное» питание, стимулирующее моторику двенадцатиперстной кишки, желудка и прямой кишки, или путем стимуляции секреции слюны и панкреатического секрета [22, 23]. Кроме этого, ключевыми ингредиентами в большинстве ЖР без сахара являются сорбит и другие гекситолы. Сорбит является осмотическим слабительным средством и также может быть ответственным за улучшение моторики ЖКТ [22–24].

На наш запрос от 17.02.2023 «postoperative ileus, chewing gum» только в информационной базе PubMed найдена 141 ссылка, из них на рандомизированные клинические исследования (РКИ) указывают 53 источника, на обзоры и систематические обзоры – 48, и на метаанализы – 26.

Рассмотрим в рамках обзора основные РКИ, обзоры и метаанализы, посвященные изучению эффекта ЖР в акушерско-гинекологической практике, с акцентом на восстановление функционального состояния кишечника пациенток после кесарева сечения (КС).

Клинические исследования

В РКИ гинекологов из Египта [25] 200 беременных женщин родоразрешены путем планового КС под наркозом. Пациентки рандомизированы в 2 группы; группа А ($n=93$), получавшая ЖР без сахара в течение 15 мин каждые 2 ч после операции, и группа В ($n=107$) имели традиционное ведение (пероральный прием прозрачных жидкостей допусклся после прохождения флатуса и регулярная диета после первой дефекации). В группе А оказались значительно короче ($p<0,001$) средний послеоперационный временной интервал до первого прослушивания нормальных кишечных шумов ($10,9\pm 2,7$ в группе А против $15,6\pm 3,7$ ч в группе В), прохождения флатуса ($17,9\pm 4,6$ против $24,4\pm 7,1$ ч соответственно), дефекации ($21,1\pm 4,7$ против $30\pm 8,2$ ч соответственно) и выписки из стационара ($40,8\pm 10,6$ против $50,5\pm 8,9$ ч соответственно).

В турецком исследовании [26] пациентки после КС рандомизированы в 2 группы: ЖР ($n=74$) и группу без ЖР ($n=76$). Кишечные шумы проявлялись значительно меньше в исследуемой группе, в среднем 5,9 ч по сравнению с 6,7 ч в контрольной группе ($p<0,01$). Первое прохождение флатуса после операции составило 22,4 ч в группе ЖР и 31 ч – в контрольной группе ($p<0,001$). Общая продолжительность пребывания в стационаре оказалась короче в группе ЖР (2,1 дня), чем в контрольной группе (2,3 дня), но она не являлась статистически значимой ($p>0,05$). Послеоперационная потребность в анальгетиках в обеих группах оказалась схожей, но послеоперационная потребность в противорвотной терапии в группе ЖР – ниже, чем в контрольной группе ($p<0,01$).

В китайском РКИ [27] 388 пациенток, перенесших КС, авторами случайным образом отнесены или к группе ЖР (группа G; $n=193$), или к контрольной группе (группа C; $n=195$). Кишечные шумы появились на 5 ч раньше в группе ЖР (в среднем 18,2 ч), чем в контрольной группе (в среднем 23,2 ч). Прохождение флатуса произошло на 5,3 ч раньше в группе G (в среднем 34,6 ч), чем в группе C (в среднем 39,9 ч). Пациенток с легкими симптомами кишечной непроходимости было на 9% меньше в группе G (в среднем 12%), чем в

группе С (в среднем 21%). Разница между двумя группами оказалась очень значительной ($p < 0,001$). Применение ЖР легко переносилось пациентками, без развития каких-либо осложнений.

В РКИ иранских гинекологов [28] 60 пациенток, запланированных на КС, рандомизированы в 2 группы – ЖР ($n=30$) и контрольную группу ($n=30$) после операции. Пациентки в жевательной группе после операции применяли ЖР без сахара 3 раза в день каждый раз в течение 1 ч вплоть до выписки. В группах с применением ЖР и контрольной наблюдалась существенная разница в среднем послеоперационном интервале до первого опорожнения кишечника (20,89±8,8 и соответственно 27,93±9,3 ч; $p=0,004$), появления первого чувства голода (10,37±6,0 и 16,33±9,3 ч; $p=0,005$), первого флатуса (25,02±5,8 и 31,08±9,7 ч; $p=0,003$) и первой дефекации (31,17±5,3 и 40,08±8,8 ч; $p=0,000$), которые оказались статистически значимо короче в группе ЖР по сравнению с контрольной группой.

В исследовании гинекологов из Таиланда [29] 50 женщин после операции КС рандомизированы в две группы. В 1-й группе (традиционная) пациенты получали питание по общепринятому протоколу кормления без жевания резинки. Во 2-й группе (жевание ЖР) пациенток просили жевать два кусочка ЖР без сахара в течение 30 мин утром, в полдень, вечером и перед сном до появления первых газов наряду с обычным послеоперационным протоколом кормления. Среднее время до первого флатуса оказалось короче в группе ЖР (36,37 против 41,33 ч; $p=0,02$). Кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению спазмов в животе в 1 и 2-й дни в группе, применявшей ЖР.

В РКИ, проведенном в Нигерии [30], 180 женщин, подготовленных для планового КС, рандомизированы в группу ЖР ($n=90$) или контрольную группу ($n=90$). Исследуемые жевали ЖР без сахара 3 раза в день с 6-го часа после операции до первого прохождения флатуса. Каждый сеанс жевания длился 30 мин. Группы являлись сопоставимыми по возрасту, индексу массы тела и продолжительности операции. Среднее время до первых шумов кишечника (21,9±8,0 против 26,1±10,0), до первого флатуса (24,8±6,4 против 30,0±10,0) и до дефекации (30,7±5,9 против 40,0±9,0) значительно снижены у пациенток, которые жевали ЖР, по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$, 0,01 и 0,01 соответственно). Пациентки удовлетворены применением ЖР, и не зарегистрировано никаких побочных эффектов.

Гинекологи с Кипра оценивали влияние ЖР на функцию кишечника после операции у 45 женщин после КС под спинальной анестезией [31]. В экспериментальной группе женщины жевали ЖР через 2 ч после операции, до появления кишечных шумов от начала перорального питания. В контрольной группе (без ЖР) среднее время до первого флатуса составило 26,33±7,54 ч, тогда как в экспериментальной группе – 13,44±6,56 ч. Средняя продолжительность появления кишечных шумов составила 16,35±5,20 ч в контрольной группе и 12,62±7,73 ч – в экспериментальной группе.

В РКИ гинекологов из Египта [32] проведено сравнение эффективности трех различных схем восстановления функции кишечника после планового КС. Пациентки разделены на три группы. Женщинам в группе А рекомендовали жевать ЖР без сахара в течение 10 мин каждые 2 ч после операции. В группе В пациентки получали жидкости внутривенно в течение 6 ч, а затем фруктовые соки, подслащенные медом. В группе С проводился пероральный прием прозрачных жидкостей после отхождения газов, с переходом на обычную диету после первой дефекации. Основными показателями исхода стали время первой дефекации

и начало регулярного питания. Среднее время до первого прослушивания кишечных шумов, до первого отхождения газов и до первой дефекации оказалось значительно ниже в группе А (10, 17,5 и 28,1 ч соответственно) по сравнению с группами В и С: 15,1, 24,9 и 36 ч (В) и 21,6, 38,8 и 49,4 ч (С). Начало регулярной диеты оказалось значительно раньше в группе А по сравнению с группами В и С (21 против 27,5 и 40,3 ч соответственно).

В проспективном РКИ турецких гинекологов [33] участвовали 69 женщин после КС, которые рандомизированы в группу ЖР с ксилитом ($n=23$), группу жевания нексилитовой ЖР ($n=23$) или контрольную группу ($n=23$). Начиная со 2-го часа после КС женщин в группах ЖР ксилита и нексилита просили жевать жвачку в течение 15 мин каждые 2 ч. Практика применения ЖР составила 8–12 ч. Первый флатус и первая дефекация отмечены в группе ЖР с ксилитом. Пациентки с применением ЖР (с ксилитом и без него) выписаны из стационара раньше, чем пациентки контрольной группы.

Эффективность и безопасность применения ЖР для более раннего восстановления функции кишечника также отмечена в клинических исследованиях у пациенток после других гинекологических операций [34–41].

Обзоры и метаанализы

В метаанализ китайских ученых [42] вошло 6 РКИ, включавших 939 женщин после КС. Объединенные результаты показали, что жевание ЖР в послеоперационном периоде превосходит восстановление без ЖР, с уменьшением на 6,42 ч (95% доверительный интервал – ДИ -7,55––5,29) времени до первого флатуса, 3,62 ч (95% ДИ -6,41––0,83) времени до первого шума кишечника, 6,58 ч (95% ДИ -10,10––3,07) времени до первого стула и 5,94 ч (95% ДИ -9,39––2,49) продолжительности пребывания в стационаре. Кроме того, не выявлено каких-либо побочных эффектов, вызванных жеванием ЖР.

Британские ученые [10] проанализировали 7 РКИ с участием 1462 женщин (728 – в группе ЖР, 734 – контрольных). Среди женщин, перенесших КС, применение ЖР снижало риск ПОИ (относительный риск 0,36; 95% ДИ 0,19–0,69; $z=3,08$; $p < 0,002$), но не повлияло на продолжительность госпитализации ($p=0,32$).

В метаанализ ученых из Тайваня [43] включено РКИ с участием 882 пациенток, перенесших КС. Объединенные результаты показали, что применение ЖР после КС может значительно сократить время до первого флатуса (ВСР -0,73; 95% ДИ -1,01––0,14; $p < 0,001$); время до первого прослушивания нормальных кишечных шумов (ВСР -0,69; 95% ДИ -1,20––0,17; $p=0,009$; $I^2=92\%$). Также снижены в группе применения ЖР время до первой дефекации (ВСР -0,53; 95% ДИ -1,61––0,07; $p=0,07$; $I^2=92\%$) и продолжительность пребывания в стационаре (ВСР -0,59; 95% ДИ -1,18––0,00; $p=0,05$; $I^2=93\%$); однако эти результаты не являлись статистически значимыми. Авторы отмечают, что имеющиеся данные свидетельствуют о том, что добавление ЖР позитивно влияет на восстановление функции кишечника после КС в раннем послеоперационном периоде.

В систематическом обзоре и метаанализе гинекологов из Израиля [44] первоначально найдена 171 статья в различных информационных базах, в окончательный метаанализ включено 5 РКИ с общим числом 846 пациенток после КС. Авторы отметили, что применение ЖР оказало благотворное влияние на основные результаты активации пищеварительной системы после операции, включая кишечные шумы, флатус и дефекацию.

В более поздний метаанализ, проведенный китайскими учеными [45], включено 10 РКИ из базы данных EMBASE (до 30 июня 2016 г.) с общим числом 1659 пациенток. Авторы отметили, что применение ЖР обеспечило значительные преимущества в сокращении времени до первого прохождения флатуса, первой дефекации и продолжительности пребывания в больнице, но не влияло на время до появления первого чувства голода.

Австралийский обзор [46] включал 17 РКИ, в которых оценивалось влияние ЖР на улучшение восстановления функции кишечника после КС. Авторы отметили, что применение ЖР после КС сократило время до первого прохождения флатуса на 7 ч и время до первой дефекации на 9 ч. Применение ЖР также снижало частоту кишечной непроходимости более чем на 60%. Переносимость вмешательства оказалась очень высокой, без каких-либо побочных эффектов.

В систематическом обзоре и метаанализе итальянских ученых [47] проанализировано 17 исследований, в которых участвовала 3041 женщина после операции КС. В большинстве включенных исследований ЖР давали женщинам сразу после родов 3 раза в день по 30 мин каждый и до первого флатуса. Женщины, которые рандомизированы в группу ЖР, имели значительно более меньшее среднее время до первого флатуса (ВРС -6,49 ч, 95% ДИ -8,65--4,33), до первых звуков кишечника (ВРС -8,48 ч, 95% ДИ -9,04--7,92), меньшую продолжительность пребывания (ВРС -0,39 дня, 95% ДИ -0,78--0,18), меньше времени до первой дефекации (ВРС -9,57 ч, 95% ДИ -10,28--8,87) и до первого чувства голода (ВРС -2,89 ч, 95% ДИ -4,93--0,85), а также меньшее число эпизодов тошноты или рвоты (отношение шансов 0,33, 95% ДИ 0,12--0,87), меньшую частоту кишечной непроходимости (отношение шансов 0,39, 95% ДИ 0,19--0,80) и значительно более высокую удовлетворенность от оказанных медицинских услуг. В заключение авторы отмечают, что применение ЖР является простым недорогим вмешательством, поэтому врачи должны рассмотреть возможность осуществления послеоперационного ухода за пациентками после КС с применением ЖР.

Эффективность и безопасность применения ЖР в дополнение к стандартному послеоперационному уходу отмечена в метаанализах, в которые включено 10 РКИ с участием женщин, перенесших различные гинекологические операции [48], и 6 РКИ после гинекологической онкологической хирургии [49].

Кокрановский обзор и клинические рекомендации

Британскими учеными в Кокрановский обзор [50], посвященный применению ЖР для послеоперационного восстановления функции ЖКТ, включено 81 исследование, они дополнительно разделены на подгруппы: КС, абдоминальная/колоректальная хирургия и другие хирургические вмешательства.

Авторы отметили:

1) применение ЖР снижает время до первого флатуса – общее снижение на 10,4 ч (95% ДИ -11,9--8,9); 7,9 ч (95% ДИ -10,0--5,8) – при КС, 12,5 ч (95% ДИ -17,2--7,8) – в абдоминальной хирургии, 10,6 ч (95% ДИ -12,7--8,5) – при других хирургических вмешательствах;

2) применение ЖР также снижало время до первой дефекации – общее снижение на 12,7 ч (95% ДИ -14,5--10,9); 9,1 ч (95% ДИ -11,4--6,7) – при КС, 18,1 ч (95% ДИ -25,3--10,9) – в абдоминальной хирургии, 12,3 ч (95% ДИ -14,9--9,7) – при других хирургических вмешательствах;

3) применение ЖР умеренно уменьшает продолжительность пребывания в больнице – общее снижение на 0,7 дня

(95% ДИ -0,8--0,5); 0,2 дня (95% ДИ -0,3--0,1) – при КС, 1,0 дня – при абдоминальной хирургии (95% ДИ -1,6--0,4), 0,2 дня (95% ДИ -0,3--0,1) – при КС, 0,8 дня (95% ДИ -1,1--0,5) – при других хирургических вмешательствах;

4) применение ЖР также несколько снижало время до появления кишечных шумов – общее снижение на 5,0 ч (95% ДИ -6,4--3,7); 4,4 ч (95% ДИ -5,9--2,8) – при КС, 3,21 ч (95% ДИ -7,0--0,6) – при абдоминальной хирургии, 6,3 ч (95% ДИ -8,7--3,8) – при других хирургических вмешательствах.

Еще в один Кокрановский обзор, посвященный применению ЖР для усиления раннего восстановления функции кишечника после КС, бразильскими учеными [51] включено 17 РКИ (3149 участников), проведенных в девяти разных странах. Режим применения ЖР варьировался в зависимости от его начала (сразу после КС, до 12 ч спустя), продолжительности каждого сеанса (от 15 до 60 мин) и количества сеансов в день (от трех до более шести). Первичные результаты этого обзора: для женщин, которые жевали жвачку, время до прохождения первого флатуса оказалось на 7 ч короче, чем у женщин в контрольной группе «обычного стандартного ухода» (ВРС -7,09 ч, 95% ДИ -9,27--4,91 ч). Частота развития ПОИ – в среднем более чем на 60% ниже в группе ЖР по сравнению с контрольной группой (относительный риск 0,39, 95% ДИ 0,19--0,80). Вторичные результаты этого обзора: время до первого прохождения фекалий произошло в среднем на 9 ч раньше в группе вмешательства (ВРС -9,22 ч, 95% ДИ -11,49--6,95 ч). Средняя продолжительность пребывания в стационаре оказалась короче при вмешательстве по сравнению с контрольной группой (ВРС -0,36 дня, 95% ДИ -0,53--0,18 дня). Первые кишечные шумы слышны раньше при вмешательстве, чем в контрольной группе (ВРС -4,56 ч, 95% ДИ -6,18--2,93 ч). В заключение авторы отметили, что имеющиеся данные свидетельствуют о том, что жевание ЖР в непосредственном послеоперационном периоде после КС является хорошо переносимым вмешательством, которое усиливает раннее восстановление функции кишечника.

В клинических рекомендациях Французского общества анестезиологов и реаниматологов и Французского общества гастрохирургов по усиленному восстановлению после плановой колоректальной хирургии [52] отмечено, что среди анестезиологов и хирургов достигнут консенсус по ряду тактик, которые недостаточно применяются в современных реабилитационных программах в колоректальной хирургии, в том числе в отношении жевания ЖР после операции.

В консенсусных рекомендациях Американского урогинекологического общества и Международной урогинекологической ассоциации, опубликованных в конце 2022 г. [53], отмечается, что использование ЖР для уменьшения кишечной непроходимости имеет высокий уровень доказательств в поддержку ее применения в урогинекологической хирургии.

Заключение

Приведенные в обзоре данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ЖР в послеоперационном периоде для профилактики ПОИ в акушерско-гинекологической практике.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации:

разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

Литература/References

- van den Heijkant TC, Costes LM, van der Lee DG, et al. Randomized clinical trial of the effect of gum chewing on postoperative ileus and inflammation in colorectal surgery. *Br J Surg.* 2015;102(3):202-11. DOI:10.1002/bjs.9691
- Хомяков Е.А., Рыбаков Е.Г. Послеоперационный парез желудочно-кишечного тракта. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017;3:76-85 [Khomaykov EA, Rybakov EG. Postoperative paresis of the gastrointestinal tract. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2017;3:76-85 (in Russian)]. DOI:10.17116/hirurgia2017376-85
- Фомин В.С. Послеоперационная динамическая кишечная непроходимость: профилактика и лечение. *Фарматека.* 2018;7:97-101 [Fomin VS. Postoperative dynamic intestinal obstruction: prevention and treatment. *Pharmateka.* 2018;7:97-101 (in Russian)].
- Упрямова Е.Ю., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б. Послеоперационный парез кишечника в акушерско-гинекологической практике. *Акушерство и гинекология.* 2018;11:159-64 [Uprymova EYu, Novikova SV, Tsvitsivadze EB. Postoperative intestinal paresis in obstetric and gynecological practice. *Obstetrics and gynecology.* 2018;11:159-64 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2018.11.159-164
- Фомин В.С., Луценко В.Д., Овешникова Т.З., Фомина М.Н. Современное состояние вопроса профилактики и лечения послеоперационного пареза кишечника в акушерской практике. *Фарматека.* 2019;6:84-9 [Fomin VS, Lutsenko VD, Oveshnikova TZ, Fomina MN. The current state of the issue of prevention and treatment of postoperative intestinal paresis in obstetric practice. *Pharmateka.* 2019;6:84-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateka.2019.6.90-96
- Gungorduk K, Ozdemir IA. Non-pharmacological interventions for the prevention of postoperative ileus after gynecologic cancer surgery. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(1):9-12. DOI:10.1016/j.tjog.2020.11.002
- Venara A, Neunlist M, Slim K, et al. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. *J Visc Surg.* 2016;153(6):439-46. DOI:10.1016/j.jvisc.2016.08.010
- Wattchow D, Heitmann P, Smolilo D, et al. Postoperative ileus-An ongoing conundrum. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(5):e14046. DOI:10.1111/nmo.14046
- Harnsberger CR, Maykel JA, Alavi K. Postoperative Ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(3):166-70. DOI:10.1055/s-0038-1677003
- Craciunas L, Sajid MS, Ahmed AS. Chewing gum in preventing postoperative ileus in women undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG.* 2014;121(7):793-9; discussion 799. DOI:10.1111/1471-0528.12696
- Amirani I, Gögenur I. The use of chewing gum stimulates bowel motility after gynaecological surgery. *Ugeskr Laeger.* 2016;178(14):V02160093.
- Yeh YC, Klinger EV, Reddy P. Pharmacologic options to prevent postoperative ileus. *Ann Pharmacother.* 2009;43(9):1474-85. DOI:10.1345/aph.1M121
- Sanfilippo F, Spoletini G. Perspectives on the importance of postoperative ileus. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(4):675-6. DOI:10.1185/03007995.2015.1027184
- Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet.* 2009;373(9670):1198-206. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60139-2
- Shtoyko AN, Cwikla GM, Feldman EA, et al. Trust your gut: Effect of a pharmacist-driven pilot project to decrease alvimopan use past gastrointestinal recovery in postsurgical patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;zxab221. DOI:10.1093/ajhp/zxab221
- Dudi-Venkata NN, Kroon HM, Bedrikovetski S, et al. Systematic scoping review of enhanced recovery protocol recommendations targeting return of gastrointestinal function after colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2020;90(1-2):41-7. DOI:10.1111/ans.15319
- Fanning J, Hojat R. Safety and efficacy of immediate postoperative feeding and bowel stimulation to prevent ileus after major gynecologic surgical procedures. *J Am Osteopath Assoc.* 2011;111(8):469-72. DOI:10.7556/jaoa.2011.111.8.469
- Li S, Liu Y, Peng Q, et al. Chewing gum reduces postoperative ileus following abdominal surgery: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(7):1122-32. DOI:10.1111/jgh.12206
- Asao T, Kuwano H, Nakamura J, et al. Gum chewing enhances early recovery from postoperative ileus after laparoscopic colectomy. *J Am Coll Surg.* 2002;195(1):30-2. DOI:10.1016/s1072-7515(02)01179-1
- Zhang Q, Zhao P. Influence of gum chewing on return of gastrointestinal function after gastric abdominal surgery in children. *Eur J Pediatr Surg.* 2008;18(1):44-6. DOI:10.1055/s-2007-989273
- Noble EJ, Harris R, Hosie KB, et al. Gum chewing reduces postoperative ileus? A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2009;7(2):100-5. DOI:10.1016/j.ijssu.2009.01.006
- Tandeter H. Hypothesis: hexitols in chewing gum may play a role in reducing postoperative ileus. *Med Hypotheses.* 2009;72(1):39-40. DOI:10.1016/j.mehy.2008.06.044
- Lepore M, Fitzgerald JE. Gum chewing is associated with early recovery of bowel motility and shorter length of hospital stay for women after caesarean section. *Evid Based Med.* 2015;20(1):22. DOI:10.1136/ebmed-2014-110058
- Gong Y, Zhang Q, Qiao L, et al. Xylitol Gum Chewing to Achieve Early Postoperative Restoration of Bowel Motility After Laparoscopic Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015;25(4):303-6. DOI:10.1097/SLE.0000000000000174
- Abd-El-Maeboud KH, Ibrahim MI, Shalaby DA, Fikry MF. Gum chewing stimulates early return of bowel motility after caesarean section. *BJOG.* 2009;116(10):1334-9. DOI:10.1111/j.1471-0528.2009.02225.x
- Kafali H, Duvan CI, Gözdemir E, et al. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after cesarean section. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(2):84-7. DOI:10.1159/000260048
- Shang H, Yang Y, Tong X, et al. Gum chewing slightly enhances early recovery from postoperative ileus after cesarean section: results of a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Perinatol.* 2010;27(5):387-91. DOI:10.1055/s-0029-1243313
- Mohsenzadeh Ledari F, Barat S, Delavar MA, et al. Chewing sugar-free gum reduces ileus after cesarean section in nulliparous women: a randomized clinical trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2013;15(4):330-4. DOI:10.5812/ircmj.6458
- Jakkaew B, Charoenkwan K. Effects of gum chewing on recovery of bowel function following cesarean section: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(2):255-60. DOI:10.1007/s00404-013-2727-x
- Ajuzieogu OV, Amucheazi A, Ezike HA, et al. The efficacy of chewing gum on postoperative ileus following cesarean section in Enugu, South East Nigeria: A randomized controlled clinical trial. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(6):739-42. DOI:10.4103/1119-3077.144388
- Akalpler O, Okumus H. Gum chewing and bowel function after Caesarean section under spinal anesthesia. *Pak J Med Sci.* 2018;34(5):1242-7. DOI:10.12669/pjms.345.15772
- Ahmed MR, Sayed Ahmed WA, Khamess RE, et al. Efficacy of three different regimens in recovery of bowel function following elective

- cesarean section: a randomized trial. *J Perinat Med*. 2018;46(7):786-90. DOI:10.1515/jpm-2017-0389
33. Elkan Kiyat Z, Kahyaoglu Sut H. The Effect of Xylitol Gum Chewing After Cesarean on Bowel Functions: A Randomized Controlled Study. *J Perianesth Nurs*. 2022;37(6):913-7. DOI:10.1016/j.jopan.2022.03.003
 34. Ertas IE, Gungorduk K, Ozdemir A, et al. Influence of gum chewing on postoperative bowel activity after complete staging surgery for gynecological malignancies: a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2013;131(1):118-22. DOI:10.1016/j.ygyno.2013.07.098
 35. Jernigan AM, Chen CC, Sewell C. A randomized trial of chewing gum to prevent postoperative ileus after laparotomy for benign gynecologic surgery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;127(3):279-82. DOI:10.1016/j.ijgo.2014.06.008
 36. Tazegül Pekin A, Kerimoğlu OS, Doğan NU, et al. Gum chewing reduces the time to first defaecation after pelvic surgery: A randomised controlled study. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(5):494-8. DOI:10.3109/01443615.2014.970146
 37. Pan Y, Chen L, Zhong X, Feng S. Gum chewing combined with oral intake of a semi-liquid diet in the postoperative care of patients after gynaecologic laparoscopic surgery. *J Clin Nurs*. 2017;26(19-20):3156-63. DOI:10.1111/jocn.13664
 38. Nanthiphatthanachai A, Insin P. Effect of Chewing Gum on Gastrointestinal Function Recovery After Surgery of Gynecological Cancer Patients at Rajavithi Hospital: A Randomized Controlled Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(3):761-70. DOI:10.31557/APJCP.2020.21.3.761
 39. Turkyay Ü, Yavuz A, Hortu İ, et al. The impact of chewing gum on postoperative bowel activity and postoperative pain after total laparoscopic hysterectomy. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(5):705-9. DOI:10.1080/01443615.2019.1652891
 40. Altraigey A, Ellaithy M, Atia H, et al. The effect of gum chewing on the return of bowel motility after planned cesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(10):1670-7. DOI:10.1080/14767058.2018.1526913
 41. Kadirogullari P, Seckin KD, Yalcin Bahat P, Aytufan Z. The effect of chewing gum on bowel function postoperatively in patients with total laparoscopic hysterectomy: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(5):1192-7. DOI:10.1080/01443615.2021.1941821
 42. Zhu YP, Wang WJ, Zhang SL, et al. Effects of gum chewing on postoperative bowel motility after cesarean section: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG*. 2014;121(7):787-92. DOI:10.1111/1471-0528.12662
 43. Huang H-P, He M. Usefulness of chewing gum for recovering intestinal function after cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(2):116-21. DOI:10.1016/j.tjog.2014.10.004
 44. Hochner H, Tenfelde SM, Abu Ahmad W, Liebergall-Wischnitzer M. Gum chewing and gastrointestinal function following caesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 2015;24(13-14):1795-804. DOI:10.1111/jocn.12836
 45. Wen Z, Shen M, Wu C, et al. Chewing gum for intestinal function recovery after caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):105. DOI:10.1186/s12884-017-1286-8
 46. Wilson A. Does Chewing Gum Promote Bowel Function After Cesarean Section? *Am J Nurs*. 2017;117(7):21. DOI:10.1097/01.NAJ.0000520940.23976.94
 47. Ciardulli A, Saccone G, Di Mascio D, et al. Chewing gum improves postoperative recovery of gastrointestinal function after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(14):1924-32. DOI:10.1080/14767058.2017.1330883
 48. Xu C, Peng J, Liu S, Qi DY. Effect of chewing gum on gastrointestinal function after gynecological surgery: A systematic literature review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(5):936-43. DOI:10.1111/jog.13602
 49. Yin YN, Xie H, Ren JH, et al. The impact of gum-chewing on postoperative ileus following gynecological cancer surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol*. 2023;12:1059924. DOI:10.3389/fonc.2022.1059924
 50. Short V, Herbert G, Perry R, et al. Chewing gum for postoperative recovery of gastrointestinal function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):CD006506. DOI:10.1002/14651858.CD006506.pub3
 51. Pereira Gomes Morais E, Riera R, Porfirio GJ, et al. Chewing gum for enhancing early recovery of bowel function after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD011562. DOI:10.1002/14651858.CD011562.pub2
 52. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, et al. Working Group of Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR); Société française de chirurgie digestive (SFCD). French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *J Visc Surg*. 2014;151(1):65-79. DOI:10.1016/j.jvisurg.2013.10.006
 53. Latthe P, Panza J, Marquini GV, et al. AUGS-IUGA Joint Clinical Consensus Statement on Enhanced Recovery After Urogynecologic Surgery: Developed by the Joint Writing Group of the International Urogynecological Association and the American Urogynecologic Society. Individual writing group members are noted in the Acknowledgements section. *Urogynecology (Hagerstown)*. 2022;28(11):716-34. DOI:10.1097/SPV.0000000000001252

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023

Хроническая тазовая боль при эндометриозе: от терапевтического абстрагирования к клинической конкретизации

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

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

Аннотация

В настоящий момент эндометриоз является одной из самых распространенных и актуальных гинекологических нозологий. Широта его клинических проявлений крайне высока, однако одним из главных является болевой синдром, обладающий высокой гетерогенностью. Объединяющее понятие алгологических паттернов эндометриоза – это хроническая тазовая боль, способствующая выраженному снижению качества жизни пациенток. В этой связи необходимо разобрать ключевые патогенетические механизмы тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, и на их основе определить персонализированную терапевтическую тактику.

Ключевые слова: эндометриоз, хроническая тазовая боль, диенест

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Хроническая тазовая боль при эндометриозе: от терапевтического абстрагирования к клинической конкретизации. Гинекология. 2023;25(3):307–313. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202290

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Chronic pelvic pain in endometriosis: from therapeutic abstraction to clinical definition: A review

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinskiy, Evgeny D. Dolgov

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

Abstract

Currently, endometriosis is one of the most common and relevant gynecological conditions. It is characterized by a wide range of symptoms, with highly heterogeneous pain being one of the most typical. The unifying concept of the algological patterns of endometriosis is chronic pelvic pain, which contributes to a pronounced decrease in patients' quality of life. Therefore, it is necessary to analyze the key pathogenetic mechanisms of pelvic pain associated with endometriosis and to determine a personalized therapeutic approach based on them.

Keywords: endometriosis, chronic pelvic pain, dienest

For citation: Orazov MR, Radzinskiy VE, Dolgov ED. Chronic pelvic pain in endometriosis: from therapeutic abstraction to clinical definition: A review. Gynecology. 2023;25(3):307–313. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202290

Хроническая тазовая боль – одно из главных проявлений эндометриоза

Одним из самых широких понятий в медицине считается боль, поскольку это субъективный симптом, проявляющийся по-разному, однако обобщающей характеристикой для него является ощущение выраженного дискомфорта, которое возникает вследствие органических или функциональных изменений организма с нарушениями. Сложно представить клинических синдромов, имеющих большее количество описательных характеристик. Локализация, характер, иррадиация, длительность, периодичность – все это про боль. Необходимо отметить, что нередко она является единственным

и, как бы это парадоксально ни звучало, патогномичным симптомом ряда конкретных заболеваний. И в этой связи спорным становится вопрос: «Купировать боль или нет?» Ведь порой именно данный симптом становится решающим в дифференциальной диагностике множества заболеваний.

Кроме того, нередко в клиническом менеджменте боли мы сталкиваемся с ситуацией, когда каждая новая проблема возникает из другой. И ключевая задача современного клинициста – добраться до истоков и воздействовать на первопричину болевого синдрома. Однако, к сожалению, так действовать получается не всегда. Нередко от появления первых симптомов до обращения к специалисту проходит

Информация об авторах / Information about the authors

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

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

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

Viktor E. Radzinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

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

немало времени. А хроническая персистирующая боль в свою очередь является одним из главных триггеров эмоционального дистресса у пациенток данной когорты.

Одним из самых дискуссионных вопросов современной гинекологии является хроническая тазовая боль (ХТБ) – клинический феномен, обнаруживаемый у 26% женщин в общей популяции и характеризующийся персистирующим болевым синдромом в нижних отделах живота, и/или области таза/промежности, и/или в спине, длящийся 3 мес и более и индуцирующий появление когнитивных, эмоциональных, сексуальных и поведенческих нарушений [1–3]. Кроме того, важно отметить, что у 99,9% женщин данный феномен обусловлен наличием органических или функциональных поражений не только органов репродуктивной системы, но и желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Однако, несмотря на другие негинекологические детерминанты ХТБ, по-прежнему одной из ведущих причин тазовой боли у 60–70% пациенток остается эндометриоз, одной из главных форм которого является глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) [1].

Трудно представить более загадочное заболевание, создающее трудности на каждом шагу в ходе клинического менеджмента пациенток данной когорты, а ведь согласно общепринятым принципам медицины полного купирования болевого синдрома в большинстве случаев можно достичь только путем лечения основного заболевания. Но здесь мы сталкиваемся с контрверсией: тенденции последних лет указывают на то, что эндометриоз является одним из немногих неизлечимых заболеваний. Кроме того, существует внушительный информационный пул, доказывающий нередкое отсутствие эффективности в отношении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, даже при самой агрессивной и радикальной хирургической тактике.

Связано ли это с рецидивами, или ХТБ сформировала собственный порочный круг и перешла в ранг самостоятельной нозологии? На данный момент простого ответа на этот вопрос не существует. В статье мы рассматриваем алгоритм, способный помочь клиницисту в ведении пациенток с ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, и учитывающий конкретные патогенетические звенья тазовой боли с позиции алгологии. В этой связи мы предлагаем вместе с нами раскрыть хоть и крайне малую, но тем не менее значимую часть загадочного «кода да Винчи» современной гинекологии.

Патогенез эндометриоз-ассоциированной ХТБ

Важно отметить, что патогенез эндометриоз-ассоциированной тазовой боли неразрывно связан с механизмами прогрессирования основного заболевания. Доказано, что эндометриоз является гормонально зависимым и воспалительным заболеванием, и именно данные характеристики раскрывают триггерный и фундаментальный паттерн патогенеза ХТБ при эндометриозе [4]. Прямая гормональная зависимость эндометриоидных гетеротопий от эстрогеновой подпитки обусловлена не только эндогенной продукцией стероидов эстрогенного ряда, но и способностью самих очагов их продуцировать. Кроме того, избыточное содержание эстрадиола может не только поддерживать пролиферативный потенциал цитологического пула гетеротопий, но и способствовать активации метаболического каскада арахидоновой кислоты за счет индукции циклооксигеназы 2-го типа, способствуя образованию так называемых медиаторов боли – простагландинов (PGE₂, PGF_{2α}) и лейкотриенов, поддерживающих аномальную воспалительную среду эндометриоидных очагов, которая играет немаловажную роль в патогенезе заболевания [5, 6].

Данные метаболиты также способствуют усилению сократительной активности миометрия, что в свою очередь приводит к его ишемии и реализации механизмов тазовой боли [5]. Необходимо отметить, что эстрогены стимулируют активацию эндометриоз-ассоциированного воспалительного процесса и иным образом, а именно за счет взаимодействия с перитонеальными макрофагами, которые в дальнейшем продуцируют ряд цитокинов (фактор некроза опухоли α, интерлейкин-1 и др.) [6]. Все перечисленные факторы способствуют преобразованию биохимических сигналов в нервные импульсы, передающиеся в центральные структуры.

Исходя из всего сказанного, необходимо отметить 3 ключевых патогенетических паттерна тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом [7]:

- Воспалительный компонент. Все описанные цитокины и метаболиты арахидоновой кислоты способствуют активации ноцицептивных окончаний и передаче болевых импульсов по проводящим путям центральной нервной системы.
- Нейропатический компонент. Хорошо известно, что в основе патогенеза эндометриоза лежит неоангиогенез, развивающийся за счет эстроген-индуцируемого повышения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Однако усиленная васкуляризация очагов приводит не только к активации пролиферативного потенциала клеток, но и к индуцированию процессов неоневрогенеза, что также лежит в основе эндометриоз-ассоциированной ХТБ [6, 8]. При этом в эндометриоидные гетеротопии прорастают как сенсорные, так и симпатические нервные волокна.
- Центральный компонент. Пожалуй, это один из самых загадочных паттернов алгологической дисрегуляции при эндометриозе, поскольку является первопричиной развития тазовой боли у некоторых пациенток даже при полностью излеченном эндометриозе. Важно отметить, что хроническая сенсibilизация таламических структур, даже без низлежащей активации ноцицепторов, приводит к появлению центральной болевой детерминанты, которая так или иначе будет способствовать поддержанию ХТБ у данной когорты пациенток [3, 9].

Таким образом, важно отметить, что эндометриоз-ассоциированная тазовая боль имеет неразрывный с основным заболеванием патогенетический каскад, хотя и с рядом различий. Нам удалось осветить ступенчатый механизм развития тазовой боли, понимание которого существенно облегчает клинический менеджмент пациенток с эндометриозом. Кроме того, определение наиболее доминирующего из описанных паттернов ХТБ поможет определить персонализированную терапевтическую тактику для купирования болевого синдрома.

Фенотипы эндометриоз-ассоциированной тазовой боли

Важно отметить, что эндометриоз – это крайне гетерогенное заболевание с точки зрения органов-мишеней. Гетеротопические очаги эндометрия могут обнаруживаться как на брюшине органов малого таза и брюшной полости, так и в отдаленных органах. Кроме того, ключевой алгологической детерминантой тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, является независимость ее интенсивности от распространенности и тяжести эндометриоза. И, безусловно, клиническая симптоматика редко имеет особенности в зависимости от той или иной локализации эндометриоидного очага.

Важно отметить, что поражение при эндометриозе может носить мультифокальный характер, что стирает грани

клинической диагностики и создает немалые трудности в менеджменте таких пациенток. Основными болевыми симптомами поражения органов малого таза при эндометриозе являются нециклическая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия [10].

Хорошо известно, что дисменорея – это циклическая схваткообразная боль, локализованная преимущественно внизу живота, возникающая перед менструацией или непосредственно во время нее и усиливающаяся в течение нескольких дней. Кроме того, нередко дисменорея сопровождается вегетативной симптоматикой: тошнотой, рвотой, диареей и т.д. [5, 11].

При вовлечении в патологический процесс ректовагинальной перегородки или сигмовидной кишки отмечается дисхезия и констипация, которые также способствуют существенному снижению качества жизни пациенток с эндометриозом. Кроме того, поражение ректовагинальной перегородки крайне часто ассоциировано с выраженной диспареунией [12]. Важно также отметить, что дисхезия и выраженная диспареуния являются неотъемлемыми спутниками ГИЭ, поскольку имеют достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности (74,5 и 68,7% соответственно) [13].

Исходя из сказанного, необходимо отметить результаты проспективного исследования итальянских коллег М. Cozzolino и соавт. (2019 г.), направленного на выявление алгологических симптомов «сателлитов» у пациенток с эндометриозом. Оказалось, что наиболее интенсивный болевой синдром у пациенток изучаемой когорты возникал при дисменорее, со средним показателем визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) 5,76. Кроме того, выявлена зависимость между клинической стадией эндометриоза и тяжестью дисхезии и дизурии [14].

Важно упомянуть и о перекрестном исследовании Е. Кор и соавт. (2020 г.), направленном на выявление ключевых алгологических паттернов у пациенток с эндометриозом. Обследовав 154 пациентки, авторы выявили следующие фенотипы болевого синдрома: дисменорею у 48,7%, диспареунию у 48,7% и ХТБ у 48,7% пациенток. Кроме того, отмечена положительная корреляция между поражением ректовагинальной перегородки глубиной менее 1 см и легкой диспареунией ($p=0,04$) и ХТБ ($p=0,03$). Авторы обнаружили, что у пациенток с диспареунией в 5 раз выше риск развития более распространенной формы эндометриоза [15].

Таким образом, нам удалось продемонстрировать различные фенотипы тазовой боли у пациенток с эндометриозом. Однако важно отметить, что ХТБ – это обобщающее понятие, которое имеет как циклическое проявление (дисменорея), так и нециклическое (дизурия, диспареуния, дисхезия). Однако, несмотря на разнообразие фенотипов эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, мы точно знаем, что она существенно снижает качество жизни пациенток и ее необходимо лечить, и чем быстрее, тем лучше. Однако, перед тем как перейти к описанию терапевтических тактик, необходимо отметить ключевые диагностические алгоритмы для таргетной верификации ключевых алгологических компонентов, а также преобладание того или иного паттерна ступенчатого патогенетического каскада тазовой боли при эндометриозе.

Объективизация эндометриоз-ассоциированной ХТБ: необходимый инструмент или добавочная опция?

Безусловно, диагностический алгоритм эндометриоз-ассоциированной тазовой боли должен начинаться с тщательной верификации основного индуцирующего заболевания.

В этой связи мы описываем диагностическую тактику ведения потенциальной пациентки без ранее верифицированного эндометриоза, которая не получала патогенетической терапии. И здесь необходимо отметить важность тщательного сбора клинико-анамнестических данных, ведь уже на этом этапе клинического менеджмента клиницист способен как минимум заподозрить эндометриоз и ассоциированную с ним ХТБ.

При опросе пациентки необходимо распознать ряд опорных симптомов эндометриоза: дисменорею, глубокую диспареунию, дизурию, дисхезию, болезненные ректальные кровотечения/гематурию, боли в плечевом поясе, а также катамениальный пневмоторакс, циклический кашель/кровохарканье/боль в грудной клетке в качестве маркеров легочной локализации эндометриоидных гетеротопий [16]. Описание характера боли, ее длительности, периодичности, локализации и иррадиации также позволит с высокой долей вероятности определить и предполагаемую локализацию гетеротопий, что существенно облегчит проведение инструментальных обследований. Кроме того, необходимо получить данные о манифестации болевого синдрома, о его провоцирующих факторах, а также о влиянии на повседневную деятельность, сексуальную активность и психоэмоциональное состояние.

Не менее важным диагностическим этапом является гинекологический осмотр. И здесь также необходимо отметить важность данной ступени верификации. Так, чувствительность гинекологического обследования как диагностического метода для различных локализаций эндометриоидных гетеротопий неодинакова: наиболее высокие показатели отмечаются при эндометриозе дугласова пространства (76%), влагалища (73%) и ректовагинальной перегородки (78%), в то время как для других локализаций показатель чувствительности существенно ниже: эндометриоидные кисты яичников – 44%, эндометриоз крестцово-маточных связок – 50%, мочевого пузыря – 25% и эндометриоз ректо-сигмовидной локализации – 39% [17]. Кроме того, немаловажно в ходе гинекологического обследования четко определить топические характеристики болевого синдрома, а именно локализацию, степень распространенности и иррадиации.

Важно отметить, что еще недавно «золотым стандартом» диагностики эндометриоза в мире была диагностическая лапароскопия с последующим гистологическим исследованием [18]. Однако сегодня диагностический фокус сместился на консервативную нехирургическую тактику верификации, что четко отражено в последнем гайдлайне Европейского общества репродукции человека и эмбриологии по ведению пациенток с эндометриозом [17]. Мы считаем данный подход абсолютным оправданным, поскольку рутинное хирургическое вмешательство с диагностической целью в дальнейшем может спровоцировать развитие или прогрессирование тазовой боли за счет активации спаечного процесса.

Однако необходимо подчеркнуть, что согласно действующим отечественным рекомендациям диагностическая лапароскопия с последующей гистологической оценкой по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики эндометриоза, но и здесь есть важные уточнения: клиницист может прибегнуть к ней при наличии симптомов эндометриоза и неинформативности ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии, а также при сохранении тазовой боли и отсутствии эффекта от эмпирической консервативной терапии [19].

В этой связи необходимо отметить, что на сегодняшний день клиницист не ограничен в использовании методов не-

прямой визуализации в зависимости от конкретной клинической картины. Однако наиболее экономичным, простым и одновременно эффективным является трансвагинальное ультразвуковое исследование, что делает данный метод 1-й линией инструментальной диагностики эндометриоза [20]. Не менее информативной является магнитно-резонансная томография, используемая для верификации эндометриоза, что подтверждается высокими показателями чувствительности (90%) и специфичности (91%) [21].

И вот нам удалось верифицировать эндометриоз и определить наличие ХТБ у пациентки, а что же дальше? Следующий логический и клинически оправданный шаг – назначение патогенетической терапии. Однако необходимо вернуться к истокам проблемы нашей потенциальной пациентки и обратить внимание на ее главную жалобу – ХТБ. Так, в рамках данного симптомокомплекса нужно дифференцировать целый ряд нозологических форм. Выявление главных алгологических характеристик, отмеченных нами выше, существенно облегчит поиск причины тазовой боли, а сочетание тщательного сбора клинко-анамнестических данных с инструментальным обследованием поможет провести параллель между ХТБ и эндометриозом или выявить другие нозологии, способствующие появлению тазовой боли. И следующим диагностическим этапом будет объективизировать ХТБ с помощью оценочных шкал.

Одной из самых простых в повседневном использовании для оценки болевого синдрома является 10-балльная ВАШ, с помощью которой клиницист может, исходя из полученных баллов, четко определить тяжесть болевого синдрома: 0 – отсутствие болевого синдрома, 1–4 – слабая боль, 5–6 – умеренная и 7–10 – сильная [22]. Актуальным для оценки алгологических показателей также является опросник Мак-Гилла, с помощью которого можно проанализировать сенсорные, эмоциональные, оценочные и временные алгологические паттерны [22, 23]. Еще одним не менее важным инструментом для оценки и дифференциации болевого синдрома является Лидская шкала оценки нейропатической боли. Важно отметить, что данная шкала позволяет с большой точностью разграничить ноцицептивный и нейропатический алгологические подтипы, что играет важную роль в патогенетическом стадировании пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью [24]. Все это в дальнейшем позволяет осуществить персонифицированный менеджмент пациенток данной когорты.

Кроме того, важно упомянуть, что нередко пациентки с ХТБ способны ее приукрашивать из-за выраженного нейропатического патогенетического паттерна ХТБ. В этой связи на помощь клиницисту приходит 5-балльная шкала катастрофизации боли, разделенная на 3 ключевых дескриптора: непрерывное размышление о боли, преувеличение болевых ощущений и беспомощность [25].

Необходимо также отметить, что клиницист располагает широким спектром шкал, которые помогают оценить влияние ХТБ на повседневную деятельность (опросник качества жизни SF-36, шкала Лайкерта), а также сексуальную активность (индекс женской сексуальности), и благодаря этому врач может выстроить персонифицированный терапевтический алгоритм.

Таким образом, мы можем констатировать чрезвычайную важность использования объективизирующих болевой синдром оценочных шкал, поскольку каждая пациентка имеет индивидуальный эмоционально-психологический профиль и субъективно оценивает свое состояние, а это может создать преграды для осуществления эффективного клинического менеджмента.

Терапевтические подходы к купированию ХТБ

Следующим и вместе с тем заключительным этапом клинического менеджмента пациенток с эндометриоз-ассоциированной ХТБ является подбор наиболее оптимальной терапевтической тактики. Важно отметить, что вопрос о хирургическом вмешательстве также решается в каждом отдельном случае, однако и оперативное лечение не всегда приводит к успеху, ведь частота постоперационных рецидивов боли у пациенток с эндометриозом, по данным разных исследований, варьирует от 22,6 до 34,7% [26, 27]. Кроме того, часто у пациенток отмечается изолированный возврат тазовой боли *de novo* без видимых эндометриоидных очагов, а также сохранение тазовой боли после хирургического удаления гетеротопий.

Так, по данным исследования S. Singh и соавт. (2020 г.), у 11,8% пациенток после предшествующего удаления эндометриоидных очагов тазовая боль не уменьшилась: 34,3% отмечали сохранение болевого синдрома, хоть и меньшей интенсивности, а 28,7% – возврат тазовой боли *de novo* [28]. Результаты демонстрируют несостоятельность хирургической тактики как монокомпонента клинического менеджмента пациенток с эндометриоз-ассоциированной ХТБ, однако необходимо отметить, что консервативная и хирургическая тактики ведения пациенток с эндометриозом не могут противопоставляться и должны применяться исключительно персонифицированно [19].

Наиболее рутинным терапевтическим методом, которым пользуются, пожалуй, абсолютное большинство людей, является применение нестероидных противовоспалительных средств. Важно отметить, что данные препараты воздействуют на воспалительное звено патогенеза тазовой боли за счет ингибирования циклооксигеназы 2-го типа и снижения концентрации описанных медиаторов боли [29]. Однако нестероидные противовоспалительные средства не обладают таргетным действием конкретно в эндометриоидном очаге, а действуют генерализованно. Это приводит к блокированию выработки защитной слизи клетками желудочной стенки и способствует появлению язвенных дефектов. Исходя из этого, согласно действующим отечественным рекомендациям использовать данную группу препаратов рекомендуется не более 3 мес с целью профилактики негативных побочных эффектов [19, 30].

Вместе с тем концепцию терапевтической тактики ведения пациенток с тазовой болью и эндометриозом можно представить в формате своеобразной пирамиды, нерушимым фундаментом которой является патогенетически оправданная гормональная терапия на основе одной из трех групп препаратов: гестагенов (диеногест, Зафрилл), комбинированных оральных контрацептивов на основе того же гестагена и этинилэстрадиола (Силует), а также агонистов (аГнРГ) и антагонистов гонадотропного рилизинг-гормона.

Необходимо отметить ключевые механизмы диеногеста при купировании тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. Так, данный гестаген способствует восстановлению стероидно-рецепторного профиля клеток эндометриоидного очага (повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов α и простагландиновых рецепторов), снижает экспрессию ключевых пролиферативных маркеров (Ki-67), а также угнетает процессы неоангиогенеза (за счет снижения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов) [31]. Все перечисленные эффекты диеногеста так или иначе приводят к истощению патогенетических механизмов эндометриоза и, как следствие, к угнетению ключевых механизмов эндометриоз-ассоциированной тазовой боли за счет снижения активности циклооксигеназы 2-го типа и угнетения воспалительного паттерна патогенеза.

Весьма позитивными являются и результаты клинического использования диеногеста у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. Так, необходимо упомянуть об исследовании S. Caruso и соавт. (2019 г.), направленном на определение алгологических показателей у 92 женщин с эндометриозом, принимающих диеногест. Оказалось, что во время его использования у всех участниц исследования была четкая позитивная тенденция к снижению показателя по ВАШ через 3 и 6 мес терапии как внутри изучаемой группы ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), так и между экспериментальной и контрольной группами ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

У пациенток также отмечалось прогрессирующее снижение интенсивности дисменореи на 50,3, 74,5, 87,2, 94,6 и 95,5% при 3, 6, 12, 18 и 24-месячном наблюдении соответственно. Кроме того, в изучаемой когорте на 74,4% снизилась интенсивность диспареунии после 24 мес использования диеногеста ($p < 0,001$). Крайне интересным оказалось влияние диеногеста на сексуальную жизнь пациенток. Так, ежемесячный показатель сексуальной активности к концу исследования повысился более чем в 2 раза в сравнении с таковым в начале исследования (2,1 против 5,4; $p < 0,001$). Кроме того, с 6-го по 24-й месяц использования препарата у пациенток существенно повысился показатель индекса женской сексуальности. В заключение необходимо отметить, что в ходе исследования 37,2% женщин оказались удовлетворены назначенной терапией, а 62,8% остались крайне довольны [32].

Также нельзя не отметить результаты исследования, проведенного под руководством В.Е. Радзинского (2021 г.), в котором приняли участие 104 пациентки с эндометриозом

овариальной локализации и предшествующим оперативным лечением. Общую когорту разделили на 2 группы: женщины в 1-й ($n=82$) в качестве патогенетической терапии эндометриоза ежедневно получали 2 мг диеногеста (Зафрилл), а оставшиеся 22 составили группу контроля без патогенетической терапии. В результате оказалось, что диеногест существенно снизил частоту рецидивирования (1 пациентка из основной группы и 5 из группы контроля). Кроме того, отмечалось существенное снижение интенсивности болевого синдрома, по данным оценочных шкал NRS/ВАШ, как через 3 мес ($p < 0,001$), так и через 6 мес терапии [33].

Таким образом, полученные результаты подтверждают высокую актуальность включения диеногеста в качестве одного из компонентов комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, поскольку данный препарат оказывает прямое патогенетическое действие на эндометриоидные гетеротопии и блокирует ключевые звенья развития алгологической дисрегуляции.

Необходимо также упомянуть о группе агНПГ, использование которых с целью купирования эндометриоз-ассоциированной тазовой боли остается весьма спорным. Безусловно, данные препараты, так же как и диеногест, оказывают прямое патогенетическое действие на эндометриоидные гетеротопии за счет антипролиферативного, антиангиогенного и апоптоз-стимулирующего действия [34]. Однако длительное их использование способствует введению женщин, по сути, в состояние медикаментозной менопаузы, что подразумевает ряд негативных гипоестрогенных состояний.

В этой связи при возникновении симптомов гипоестрогении (приливов жара, нарушений психоэмоционального

статуса, сухости и жжения во влагалище и снижения минеральной плотности костной ткани) или при использовании аГНРГ дольше 6 мес необходимо назначать add-back-терапию, которая так или иначе усложнит терапевтический алгоритм и снизит приверженность лечению [29]. В этой связи рекомендуется рассмотреть диеногест или комбинированный оральные контрацептив, содержащий диеногест, для женщин, нуждающихся в контрацепции, в качестве 1-й линии терапии эндометриоза и ассоциированной с ним тазовой боли ввиду высоких показателей безопасности и эффективности.

В случае же преобладания у пациенток нейропатического и центрального патогенетических компонентов тазовой боли необходимо рассмотреть вопрос назначения нейромодулирующих препаратов. Доказано, что трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и антиконвульсанты (габапентин) приводят к улучшению состояния пациенток с ГИЭ за счет купирования указанных патогенетических паттернов тазовой боли [35].

Вместе с тем вершиной терапевтической пирамиды ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, является когнитивно-поведенческая терапия, которая учит купировать аберрантные психоэмоциональные паттерны, а также физиотерапевтические методы купирования болевого синдрома, которые в последнее время набирают все большую популярность в связи с отсутствием негативных побочных эффектов и все чаще выявляемой эффективностью при купировании болевого синдрома, подтвержденной рядом систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований [36–38].

Таким образом, важно отметить, что терапия эндометриоз-ассоциированной тазовой боли должна быть комплексной. Кроме того, в ходе клинического менеджмента данных пациенток необходимо опираться на знание патогенеза ХТБ и корректировать терапевтическую тактику в зависимости от преобладания того или иного патогенетического компонента. Но, несмотря на это, важно помнить, что основой лечения должна служить именно патогенетически оправданная гормональная терапия, которая способна не только редуцировать ХТБ, но и профилактировать рецидивы основного заболевания в целом и возврата боли *de novo* в частности. Совокупность данных факторов сможет поспособствовать улучшению клинических исходов у пациенток с эндометриозом, а также повысить их комплаентность, что также увеличивает шансы клинициста на успех.

Заключение

Резюмируя, нельзя не отметить парадоксальность ХТБ как настоящего нозологического феномена современной гинекологии. Существует весьма широкий список этиологических паттернов ХТБ, однако на сегодняшний день одной из ведущих причин является эндометриоз.

Актуальность исследований в области эндометриоз-ассоциированной ХТБ со временем только возрастает, ведь эндометриоз – это одно из немногих гинекологических заболеваний, которое носит характер эпидемии и практически не поддается полному излечению. В этой связи клиницисту всегда необходимо быть начеку. Кроме того, ХТБ, ассоциированная с эндометриозом, приводит к выраженному снижению качества жизни, что требует клинической объективизации болевого синдрома с целью определения верной и вместе с тем оправданной терапевтической тактики. Нам удалось рассмотреть актуальный диагностический алгоритм, который поможет клиницисту в менеджменте пациенток данной когорты.

Необходимо также отметить, что на сегодняшний день клиницист имеет весьма широкий арсенал терапевтиче-

ских инструментов для купирования эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, однако в данном случае основой любой терапевтической концепции является патогенетическая гормональная терапия, которая охватывает весь патогенетический каскад эндометриоза, включая ассоциированную с ним ХТБ.

А вместе с тем вопросов в рамках тематики эндометриоз-ассоциированной ХТБ остается очень много, однако уже сейчас у нас есть достаточное количество инструментов, позволяющих выстроить персонализированную и результативную тактику ведения пациенток.

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. Arnold MJ, Osgood AT, Aust A. Chronic Pelvic Pain in Women: ACOG Updates Recommendations. *Am Fam Physician*. 2021;103(3):186-8.
2. ACOG. Chronic pelvic pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol*. 2020;135(3):e98-109. DOI:10.1097/AOG.0000000000003716
3. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике. *Доктор.Ру*. 2019;7(162):30-5 [Radzinskii VE, Orazov MR, Kostin IN. Khronicheskaya tazovaya bol' v ginekologicheskoi praktike. *Doctor.Ru*. 2019;7(162):30-5 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35
4. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):473-85. DOI:10.1093/humupd/dmz005
5. фон Вольфф М, Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Под ред. Е.Н. Андреевой. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2022 [fon Vol'ff M, Shtute P. Ginekologicheskaya endokrinologiya i reproduktivnaya meditsina. Pod red. EN Andreevoi. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2022 (in Russian)].
6. Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615. DOI:10.3390/ijms20225615
7. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Боль по кругу. StatusPraesens. *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2020;4(69):42-7 [Orazov MR, Toktar LR. Bol' po krugu. StatusPraesens. *Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2020;4(69):42-7 (in Russian)].
8. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554.
9. Яковлева Э.Б., Бабенко О.М., Бугаев А.Б. Современный взгляд на проблему лечения хронической тазовой боли. *Медицина неотложных состояний*. 2014;2(57):134-9 [Iakovleva EB, Babenko OM, Bugaev AB.

- Sovremennyy vzglad na problemu lecheniya khronicheskoi tazovoi boli. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2014;2(57):134-9 (in Russian)].
10. Quintana RL. Endometriosis infiltrativa profunda en la vejiga, resección quirúrgica por laparoscopia. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Reproducción (México)*. 2022;13 (in Spanish).
 11. Gutman G, Nunez AT, Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101186. DOI:10.1016/j.cppeds.2022.101186
 12. Stout A, Jeve Y. The management of endometriosis-related pelvic pain. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2021;31(3):84-90. DOI:10.1016/j.ogrm.2021.01.005
 13. Hoo W-L, Hardcastle R, Loudon K. Management of endometriosis-related pelvic pain. *Obstet Gynaecol*. 2017;19:131-8. DOI:10.1111/tog.12375
 14. Cozzolino M, Coccia ME, Lazzeri G, et al. Variables associated with endometriosis-related pain: a pilot study using a visual analogue scale. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(3):170-5. DOI:10.1055/s-0039-1679879
 15. Kor E, Mostafavi SRS, Mazhin ZA, et al. Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):546. DOI:10.1186/s13104-020-05388-5
 16. Оразов М.Р., Раевская О.А., Москвичева В.С. Перебирая фоллианты. Ведение больных эндометриозом: обновленный гайдлайн ESHRE (2022): Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2022 [Orazov MR, Raevskaia OA, Moskvicheva VS. Perebiraia foliandy. Vedenie bol'nykh endometriozom: obnovlennyy gaidlain ESHRE (2022): Informatsionnyy biulleten'. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens. 2022 (in Russian)].
 17. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. *Endometriosis*. 2022.
 18. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1-12. DOI:10.1016/j.ajog.2018.12.039
 19. Российское общество акушеров-гинекологов. Федеральные клинические рекомендации. *Эндометриоз*. 2020 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. *Endometrioz*. 2020 (in Russian)].
 20. Scioscia M, Virgilio BA, Laganà AS, et al. Differential Diagnosis of Endometriosis by Ultrasound: A Rising Challenge. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):848. DOI:10.3390/diagnostics10100848
 21. Kido A, Himoto Y, Moribata Y, et al. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean J Radiol*. 2022;23(4):426-45. DOI:10.3348/kjr.2021.0405
 22. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24. DOI:10.1093/bja/aen103
 23. Оразов М.Р. Эндометриоз с тревожными нотами: как сменить тональность? Разбор клинического случая. StatusPraesens. *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2021;4:113-7 [Orazov MR. Endometrioz s trevozhnymi notami: kak smenit' tonal'nost'? Razbor klinicheskogo sluchaya. StatusPraesens. *Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2021;4:113-7 (in Russian)].
 24. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57. DOI:10.1016/s0304-3959(00)00482-6
 25. Green IC, Burnett T, Famuyide A. Persistent Pelvic Pain in Patients With Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2022;65(4):775-85. DOI:10.1097/GRE.0000000000000712
 26. Wacharachawana S, Phaliwong P, Prommas S, et al. Recurrence rate and risk factors for the recurrence of ovarian endometriosis after laparoscopic ovarian cystectomy. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6679641. DOI:10.1155/2021/6679641
 27. Yela DA, Vitale SG, Vizotto MP, Benetti-Pinto CL. Risk factors for recurrence of deep infiltrating endometriosis after surgical treatment. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(8):2713-9. DOI:10.1111/jog.14837
 28. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, et al. Surgical outcomes in patients with endometriosis: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(7):881-8.e11. DOI:10.1016/j.jogc.2019.08.004
 29. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2019;15(13):2783-97. DOI:10.7150/ijbs.35128
 30. Shamran S. Evaluation of the effect of using NSAIDs on ovulation in women during reproductive age: a case control study. *Al-Qadisiyah Medical Journal*. 2019;15(1):109-12.
 31. Kim HJ, Kim SH, Oh YS, et al. Dienogest May Reduce Estradiol-and Inflammatory Cytokine-Induced Cell Viability and Proliferation and Inhibit the Pathogenesis of Endometriosis: A Cell Culture-and Mouse Model-Based Study. *Biomedicines*. 2022;10(11):2992. DOI:10.3390/biomedicines10112992
 32. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res*. 2019;12:2371-8. DOI:10.2147/JPR.S207599
 33. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(3):53-62 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE, Tairova MB. Effectiveness of medical therapy for preventing ovarian endometriosis recurrence after surgical treatment. *Vopr ginekolog akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(3):53-62 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-3-53-62
 34. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2015;36:24-31 [Yarmolinskaya MI, Denisova VM. Modern Approaches to Add-Back Therapy in Patients with Genital Endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;36:24-31 (in Russian)].
 35. Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А., и др. Дифференцированная терапия инфильтративного эндометриоза и синдрома хронической тазовой боли в зависимости от вегетативного статуса пациенток. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):121-31 [Kuznetsova DE, Prokopenko SV, Makarenko TA, et al. Differentiated therapy in patients with infiltrative endometriosis and chronic pelvic syndrome taking into account the vegetative status peculiarities. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):121-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201824061121
 36. Klotz SGR, Schön M, Ketels G, et al. Physiotherapy management of patients with chronic pelvic pain (CPP): a systematic review. *Physiother Theory Pract*. 2019;35(6):516-32. DOI:10.1080/09593985.2018.1455251
 37. Leung-Wright A. Physiotherapy for chronic pelvic pain: a review of the latest evidence. *J Pelvic Obstet Gynaecol Physiother*. 2020;127:26-38.
 38. Berghmans B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource. *Int Urogynecol J*. 2018;29(5):631-8. DOI:10.1007/s00192-017-3536-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

In vitro maturation в рамках сохранения фертильности при онкологической патологии

Ю.Э. Доброхотова¹, И.А. Лапина^{✉1}, А.А. Малахова¹, Т.Г. Чирвон¹, В.В. Таранов¹, Ю.А. Сорокин², В.М. Гомзикова¹, А.А. Затева¹, М.В. Твердикова², О.В. Кайкова³

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

²АО ГК «МЕДСИ» Клинико-диагностический центр на Солянке, Москва, Россия;

³АО ГК «МЕДСИ» Клиническая больница №2 в Боткинском проезде, Москва, Россия

Аннотация

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения ежегодно увеличивается число пациентов репродуктивного возраста, которые сталкиваются с онкологическими заболеваниями. В связи с этим улучшение качества жизни данной категории больных является одной из приоритетных задач медицинского сообщества. Известно, что более 30% женщин, столкнувшихся с онкологией, на момент заболевания еще не реализовали свою репродуктивную функцию. Поэтому одним из ведущих направлений в медицине является разработка и усовершенствование методов сохранения репродуктивной функции. Созревание ооцитов in vitro – одна из перспективных методик, реализуемых в рамках онкофертильности, которая используется в качестве альтернативы традиционных циклов стимуляции овуляции, с последующим получением зрелых ооцитов. Цель данного обзора состоит в изучении процедуры in vitro maturation, анализе данных мировой литературы относительно ее эффективности и безопасности при использовании данной методики в программах по сохранению репродуктивного материала у пациенток с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: онкофертильность, гонадотоксичность, созревание in vitro, незрелый ооцит

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Малахова А.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В., Сорокин Ю.А., Гомзикова В.М., Затева А.А., Твердикова М.В., Кайкова О.В. In vitro maturation в рамках сохранения фертильности при онкологической патологии. Гинекология. 2023;25(3):314–319. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202323
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

In vitro maturation for fertility preservation in patients with cancer: A review

Yulia E. Dobrokhotova¹, Irina A. Lapina^{✉1}, Anastasiya A. Malakhova¹, Tatiana G. Chirvon¹, Vladislav V. Taranov¹, Yury A. Sorokin², Valeriia M. Gomzikova¹, Anastasia A. Zateeva¹, Maria V. Tverdikova², Olesya V. Kaykova³

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

²MEDSI Clinical Diagnostic Center on Solyanka, Moscow, Russia;

³MEDSI Clinical Hospital №2 in Botkinsky Proezd, Moscow, Russia

Abstract

According to the World Health Organization, the number of patients of reproductive age with cancer steadily increases. Therefore, improving their quality of life is one of the priority tasks of the medical community. It is known that more than 30% of women with cancer at the time of diagnosis have not yet given birth. Therefore, one of the relevant issues is developing and improving methods for preserving reproductive function. In vitro oocyte maturation is a promising technique of oncofertility, which is used as an alternative to traditional cycles of ovulation stimulation followed by the production of mature oocytes. This review aims to study the in vitro maturation procedure and analyze the literature data regarding its effectiveness and safety when used as a part of programs for preserving reproductive material in patients with cancer.

Keywords: oncofertility, gonadotoxicity, in vitro maturation, immature oocyte

For citation: Dobrokhotova YuE, Lapina IA, Malakhova AA, Chirvon TG, Taranov VV, Sorokin YuA, Gomzikova VM, Zateeva AA, Tverdikova MV, Kaykova OV. In vitro maturation for fertility preservation in patients with cancer: A review. Gynecology. 2023;25(3):314–319. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202323

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

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

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

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

✉ **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

Anastasiya A. Malakhova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: anastasimed@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2140-8000

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tkoltinova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8302-7510

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vlastaranov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2338-2884

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно возрастает число пациентов репродуктивного периода, которые сталкиваются с онкологическими заболеваниями различной локализации. Так, за последние несколько десятилетий заболеваемость злокачественными новообразованиями увеличилась на 20% [1, 2]. Необходимо учитывать тот факт, что современная женщина часто откладывает реализацию своей репродуктивной функции на более поздний возраст по ряду различных социально-экономических причин. Это приводит к тому, что онкологическая патология диагностируется гораздо раньше, чем наступают беременность и роды [3]. При этом следует отметить, что новые достижения в области ранней диагностики и лечения онкологии привели к увеличению показателей выживаемости. На сегодняшний день, по данным мировой статистики, 5-летняя выживаемость пациенток с онкологическими заболеваниями, особенно на ранних стадиях, достигает 75% [3, 4].

Большинство методов лечения злокачественных заболеваний (химиотерапия, лучевая терапия и их комбинация) являются гонадотоксичными, что ставит под угрозу функцию яичников, с последующим развитием преждевременной недостаточности яичников и приводит к бесплодию. В онкологии все чаще используют новые методы лечения, но их влияние на репродуктивную функцию в значительной степени пока неизвестно и требует дальнейшего изучения [4, 5]. На данный момент научно доказано, что противоопухолевое лечение уменьшает пул первичных фолликулов. Однако степень повреждения, вызванного данными препаратами, является переменной и не всегда поддается закону «все или ничего». Это значит, что в некоторых случаях терапия может быть стерилизующей, в то время как в других – привести только к частичному повреждению яичников [6, 7]. При этом недостаточность, вызванная химиотерапией и лучевой терапией, во многих случаях необратима. Также у многих женщин наблюдается переходящая аменорея, и менструальная функция возобновляется спустя некоторое время. Однако часто пул первичных фолликулов уменьшен даже при сохранении менструации, а последствия такого лечения наблюдаются несколько позже [8]. Гонадотоксичность данных методов лечения зависит от ряда факторов, таких как возраст пациентки, исходный резерв яичников, применяемые методы лечения, а также дозы, продолжительность, области облучения в случае применения лучевой терапии [6, 9].

Для пациентов репродуктивного периода данная проблема является особенно актуальной, поскольку последствия наносят ущерб как соматическому, так и психическому здо-

ровью женщины. Именно поэтому в последнем руководстве по клинической практике, выпущенном Американским обществом клинической онкологии, пациентам, не имеющим детей, рекомендованы превентивные консультации репродуктолога с целью информирования о последствиях лечения рака и сохранения будущей возможности на беременность и собственных детей [5, 10, 11].

Сохранение фертильности включает в себя все необходимые шаги для достижения конечной цели женщины: реализация репродуктивной функции и возможность иметь свое биологическое потомство. Лечение онкологического заболевания имеет первостепенное значение в рамках программы онкофертильности, а также все методы должны выполняться без задержек или помех [5, 11, 12]. Поэтому данная проблема является крайне актуальной и включает в себя ряд трудностей, таких как нехватка времени, ограниченное количество доказательной базы, финансовые возможности пациентов [13]. Для решения данных задач разрабатываются и изучаются возможные методы, призванные минимизировать сложности, с которыми сталкивается врач и пациент при реализации программ онкофертильности [14].

Созревание ооцитов *in vitro* (IVM) появилось еще до создания традиционных протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а связано это с тем, что в 1930–1940-е годы с трудом получали яйцеклетки, созревшие *in vivo* [15, 16].

Для первых попыток ЭКО использовали созревшие в пробирке яйцеклетки кролика. В 1934 г. J. Rock и соавт. отметили, что полученные незрелые ооциты способны подвергаться спонтанному созреванию и оплодотворению *in vitro* [17–20]. После данного наблюдения эффективность IVM в течение почти 30 лет оставалась крайне низкой. Только в 1960 г. R. Edwards внес значительный вклад в развитие данной технологии у человека. Его знаменательная работа устанавливала кинетику созревания ядра незрелого ооцита, показывающую, что стадия метафазы II (М II) достигается через 36 ч при соблюдении определенных требований к среде IVM [20]. В течение нескольких лет он продолжил свою работу по улучшению данной методики и проводил подобную процедуру с яйцеклетками мышей, овец, коров, свиней и в 1969 г. – успешное IVM с ооцитами человека [21, 22]. Эта новаторская работа послужила толчком к движению в данном направлении. Более того, доказанный факт, что ооциты млекопитающих многих видов обладают свойствами спонтанного созревания, обеспечил исследовательскую платформу для следующих 40 лет исследований [20].

В 1970-х годах G. Eppig и соавт. создали предпосылки для применения IVM вместо протоколов гормональной стимуляции, которые широко использовались в то время. По мне-

Сорокин Юрий Александрович – рук. Центра репродуктивного здоровья КДЦ на Солянке АО ГК «МЕДСИ». ORCID: 0000-0001-9305-323X

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

Затеева Анастасия Андреевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-0189-0845

Твердикова Мария Анатольевна – зав. отд.-нием экстракорпорального оплодотворения КДЦ на Солянке АО ГК «МЕДСИ». ORCID: 0000-0003-0462-2838

Кайкова Олеся Владимировна – зав. гинекологическим отд.-нием Клинической больницы №2 в Боткинском проезде АО ГК «МЕДСИ». E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

Yury A. Sorokin – Clinic Head, MEDSI Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Valeriia M. Gomzikova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: gomaval1402@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6297-8811

Anastasia A. Zateeva – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0189-0845

Maria V. Tverdikova – Department Head, MEDSI Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0003-0462-2838

Olesya V. Kaykova – Department Head, MEDSI Clinical Hospital №2 in Botkinsky Proezd. E-mail: kajkova.ov@medsigroup.ru

нию ученых, из нескольких антральных фолликулов можно изъять незрелые ооциты и поместить в специальную среду для последующего дозревания, но доказать эту идею являлось невозможным ввиду технических трудностей [23].

К. Cha и соавт. в 1991 г. стали первыми, кому удалось применить созревшие *in vitro* ооциты, полученные из нестимулированных удаленных донорских яичников. Использовался протокол ЭКО с успешным исходом, а полученный опыт описан в литературе. А. Trounson первым внедрил IVM в клиническую практику, добившись наступления беременности в результате созревания ооцитов, полученных у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) без предшествующего лечения. Так в 1994 г. пациентка со СПЯ успешно родила первого ребенка в мире, который зачат путем ЭКО с применением ооцитов, созревших в пробирке. С того дня успешно родились более 5 тыс. детей по всему миру [15, 23].

В настоящее время во всем мире достаточно широко используется методика IVM у пациенток со СПЯ, однако, несмотря на все достижения, долгое время эта технология считалась экспериментальной. В последних клинических рекомендациях 2020 г., опубликованных Американским комитетом клинической онкологии, Американским обществом репродуктивной медицины, а также Обществом вспомогательных репродуктивных технологий, приведены аргументы в пользу безопасности IVM и данную технологию рекомендовано убрать из рубрики эксперимента с целью дальнейшего изучения для улучшения полученных результатов [24, 25].

Пациентки репродуктивного периода имеют несколько вариантов возможной криоконсервации своего генетического материала: яйцеклетки, эмбрионы и ткань яичника. Однако последний вариант в настоящее время является экспериментальной методикой. Витрификация ооцитов и эмбрионов на сегодняшний день может рассматриваться как один из перспективных вариантов сохранения женской фертильности. Доказательством эффективности данной методики является увеличение числа рожденных младенцев после оттаивания и оплодотворения таких клеток, по данным мировой литературы [2].

IVM представляет собой метод созревания незрелых комплексов ооцит-кумулус (КОК) в среде от профазы I (от стадии зародышевого пузырька GV) через мейоз I до достижения М II (рис. 1), после их получения из антральных фолликулов [15, 25, 26]. Несмотря на то что данная методика используется уже несколько десятков лет, она все еще является альтернативой для пациенток с высоким риском гиперстимуляции яичников, а именно при СПЯ, но применение у женщин с онкологической патологией до сих пор остается спорным [16].

По данным W. Son и соавт., уникальность яйцеклетки в организме женщины достигается благодаря своей особой структуре, функциям и тому, что она может подвергаться мейозу. Это стадия ооцита, которая сопровождается созреванием цитоплазмы для успешной подготовки к оплодотворению и раннему эмбриональному развитию. Для успешного роста ооцитов *in vitro* необходимо понимать этот механизм *in vivo*. Из научной литературы известно, что созревание яйцеклетки состоит из двух синхронных процессов в ядре и цитоплазме. При дозревании ядра происходят повторная инициация первого мейотического деления и переход к М II. Этот процесс можно разделить на несколько частей, включая возобновление мейоза и последующее разрушение зародышевых пузырьков, конденсацию хроматина,

Рис. 1. Ооциты, полученные на разных стадиях развития:

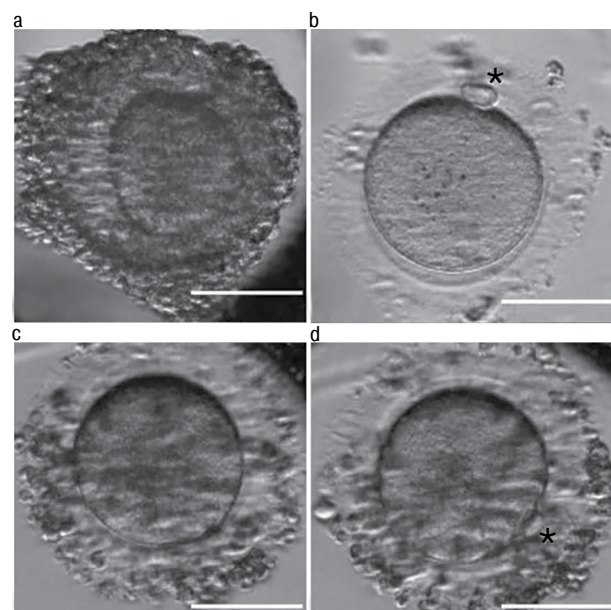
a, b – незрелый ооцит на стадии незрелого пузырька (GV);

c, d – ооцит, дозревший до стадии М II.

Fig. 1. Oocytes obtained at different development stages:

a, b – immature oocyte at the stage of immature vesicle (GV);

c, d – oocyte matured to stage M II.



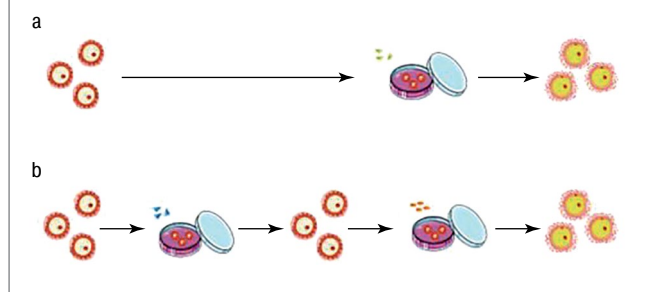
*Полярное тело; линейная шкала: 100 мкм.

образование мейотического веретена, разделение хромосомы, с выдавливанием первого полярного тела и повторную остановку деления перед оплодотворением. Созревание цитоплазмы происходит одновременно со всеми процессами, происходящими в ядре, и включает метаболические и структурные изменения в органеллах, которые приведут к успешному оплодотворению и раннему развитию эмбриона. *In vivo* – это сложный регулируемый процесс, осуществляемый посредством различных гормональных сигналов, взаимодействия с окружающими соматическими клетками и участия факторов транскрипции, регулирующих экспрессию генов. Происходят эти процессы в ответ на преовуляторный пик лютеинизирующего гормона (ЛГ). Этот всплеск запускает созревание яйцеклетки из стадии зародышевого пузырька до М II [27, 28].

При выполнении методики IVM согласно клиническому протоколу необходимо учитывать, что после извлечения незрелого ооцита из фолликула он должен быть снабжен всеми необходимыми условиями *in vitro*, из которых его удалили. Следует отметить, что описаны случаи, когда незрелые яйцеклетки спонтанно созревают от GV до М II, при этом происходит асинхронизация цитоплазмы и ядра. В связи с этим полученные клетки становятся непригодными для последующего оплодотворения [25, 29]. Для предотвращения данного осложнения процедуры IVM разрабатываются специальные питательные среды с добавлением гормональных препаратов. Наиболее распространенным в мировой практике является добавление фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), который используется для содействия расширению КОК и последующему созреванию яйцеклеток. Концентрация ФСГ, добавляемого в среду для культивирования, по данным различной литературы, колеблется от 0,075 до 0,1 МЕ/мл. Дальнейшее увеличение дозы гормона не увеличивает скорость созревания и не улучшает исходы [30]. Также необходимым компонентом среды IVM

Рис. 2: а – монофазная IVM (из GV до MII без промежуточной среды); б – двухфазная IVM (остановка в среде на этапе GV, затем помещение в среду IVM).

Fig. 2: а – monophasic in vitro maturation – IVM (from GV to MII without intermediate medium); б – biphasic IVM (arrest in the medium at the GV stage, then transfer to the IVM medium).



является рекомбинантный ЛГ или хорионический гонадотропин для опосредования возобновления мейоза и заключительных стадий созревания, которые обычно происходят под действием пика ЛГ. Концентрация данных гормонов находится в диапазоне от 0,1 до 0,75 МЕ/мл [29].

Ежегодно лабораторные протоколы IVM совершенствуются и оптимизируются. Одной из таких процедур является введение ФСГ перед извлечением, с последующей инъекцией триггера овуляции – хорионического гонадотропина или агониста гонадотропин-рилизинг-гормона. Таким образом, начало созревания происходит еще *in vivo* [19, 20]. Аналогичным образом лабораторные протоколы оптимизированы с монофазного на двухфазный IVM. Двухфазный протокол включает в себя культуру предварительного созревания, или «конденсацию», которая увеличивает потенциал получения зрелого ооцита. Основой этого подхода является блокировка преждевременного спонтанного возобновления мейоза, обычно связанного с удалением КОК из микроокружения антрального фолликула. Таким образом, временно поддерживается мейотическая остановка профазы I до тех пор, пока ооциты не будут помещены в среду IVM. Это так называемый пре-IVM этап, который способствует более гармоничной координации между этапами ядерного и цитоплазматического созревания, необходимого для формирования нормальной женской гаметы, что отражено на рис. 2 [15, 19, 24, 31, 32]. Успех данной методики при использовании различных процедур оптимизации у ряда авторов различается, что указывает на необходимость дальнейшего изучения для улучшения результатов.

Исследования последних 10 лет показали, что для созревания ооцитов требуется от 24 до 48 ч. Данная скорость, по данным исследования С. de Roo и соавт., достигает 84%, а клинические показатели беременности – 50%. Однако, по данным Британского общества фертильности, скорость созревания достигает максимум 79% (со средним показателем 64–70%), а беременность наступает только в 18–30% [4, 19, 33]. При этом среднее количество ооцитов, полученных путем IVM, обычно несколько меньше, чем после стимуляции и, как сообщается, составляет от 5 до 17. Ооциты могут быть криоконсервированы как на стадии GV, так и на стадии М II. Но следует отметить, что способность незрелых ооцитов к созреванию после витрификации и оттаивания очень низкая, поэтому рекомендовано витрифицировать только зрелые ооциты или эмбрионы [14, 27].

У онкологических пациенток следует изучать количество получаемых яйцеклеток различными методами, учитывая

все факторы, которые могут ограничивать репродуктолога, чтобы максимально повысить эффективность программ онкофертильности.

Программа IVM для сохранения генетического материала у женщин с онкологическим заболеванием любой локализации имеет несколько отличительных характеристик от обычных протоколов стимуляции овуляции, с последующей пункцией фолликулов.

Во-первых, это отсутствие необходимости гормональной нагрузки или использование минимальных дозировок. Как известно, от начала стимуляции яичников до извлечения ооцитов проходит примерно 2 нед, при этом до лечения основного заболевания такое количество времени может отсутствовать. При проведении IVM, учитывая отсутствие необходимости в данной манипуляции, от момента обращения пациентки в клинику до извлечения яйцеклеток проведение мероприятий по забору материала может сократиться до 48 ч [4, 15, 27]. Поэтому у пациенток с ограниченным количеством времени до начала гонадотоксического лечения данная методика может стать единственным возможным вариантом сохранения фертильности.

Учитывая отсутствие необходимости гормональной стимуляции перед программой IVM, врачи могут избежать повышения концентраций эстрогенов в крови. Это является актуальным для женщин с онкологией, чувствительной к эстрогенам (например, рак молочной железы), чтобы снизить риск непреднамеренной стимуляции их заболевания [15]. Даже несмотря на разработанные протоколы стимуляции таких пациенток с антиэстрогенной терапией, гормональная нагрузка вызывает некоторые опасения как у врачей, так и у самой пациентки. Важно отметить, что согласно статистике около 70% женщин, обращающихся для сохранения фертильности, являются пациентками с раком молочной железы [26, 34, 35]. Кроме того, данное преимущество может снизить частоту синдрома гиперстимуляции яичников, что в некоторых случаях является опасным для больных онкологической патологией. Все эти данные формируют вывод, что отсутствие необходимости в использовании дорогостоящих препаратов и частоте мониторинга за состоянием пациентки помогает снизить стоимость лечения, а это также является неотъемлемой составляющей при принятии решения женщиной.

Во-вторых, извлечение ооцитов можно проводить в любой фазе менструального цикла, не влияя на количество или скорость созревания яйцеклеток. Данное преимущество имеет приоритетное значение для пациенток, у которых есть временные ограничения для возможности сохранения фертильности. Извлечение яйцеклеток на любой стадии менструального цикла может решить данную проблему и повысить эффективность принимаемых мер. По данным научных публикаций, стимуляцию также возможно проводить в любую фазу менструального цикла, используя *random-start* протоколы, однако проведение данных мероприятий также требует затрат времени, которого женщина может не иметь [15, 34]. Согласно данным мировой литературы, не обнаружено существенных различий в числе извлеченных ооцитов, скорости их созревания, потенциале развития эмбрионов, а также в общем количестве витрифицированного материала (яйцеклеток на стадии М II или эмбрионов) в зависимости от того, производилась данная процедура в фолликулярную или лютеиновую фазу [2, 15, 25, 27, 34].

Одним из вариантов проведения этой манипуляции является получение незрелых ооцитов интраоперационно или из биоптатов ткани яичника (IVM *ex vivo*, ОТО-IVM). В связи с этим происходит снижение риска занесения злокачествен-

ных клеток при аутотрансплантации. Иногда в полученном материале, взятом для криоконсервации, присутствуют несколько видимых антральных фолликулов. Их пункция и получение незрелых ооцитов с помощью шприца являются дополнительным преимуществом для максимального сохранения фертильности [36]. Также существует высокий риск повторного введения онкологических клеток при трансплантации ранее криоконсервированной ткани [27, 37].

Важно подчеркнуть: протоколы IVМ значительно улучшены за последние несколько лет, что привело к более высоким показателям скорости созревания ооцитов и последующего наступления беременности. Также данная процедура может сочетаться с традиционными циклами ЭКО и обеспечить большее количество получаемого материала [15]. Следует отметить, что забор клеток немного отличается от методики, используемой при получении зрелых ооцитов во время пункции. Она является более жесткой, с сопутствующей аспирацией и принудительным отделением гранулезных клеток от стенки мелких антральных фолликулов с помощью иглы, что увеличивает загрязнение фолликулярной жидкости [14]. Поэтому персонал, который занимается методикой IVМ, должен учитывать все эти моменты и быть обученным выполнению данной процедуры для оптимизации получения качественного материала и эффективности методики.

Заключение

Онкологические заболевания все чаще диагностируются в репродуктивном возрасте, но благодаря научным достижениям в диагностике и лечении прогноз и ожидаемая продолжительность жизни таких пациентов значительно увеличиваются. В связи с этим появились проблемы, связанные с потерей фертильности из-за развития такого осложнения, как преждевременная недостаточность яичников у женщин, перенесших лечение онкологического заболевания. Многими специалистами во всем мире поднимается вопрос о способах сохранения фертильности с учетом факторов риска в каждом отдельном случае. Таким образом, на сегодняшний день самыми эффективными методами, описанными в литературе, являются криоконсервация ооцитов или эмбрионов.

Созревание ооцитов *in vitro* является перспективным направлением в современной репродуктологии, помогающим преодолеть ряд трудностей, с которыми сталкиваются врач и пациентка для сохранения фертильности при онкопатологии. Однако с учетом малого количества исследований и отсутствия надежных протоколов использования IVМ необходимы дополнительные исследования в данной области. На сегодняшний день эффективность витрификации яйцеклеток после данной процедуры пока остается достаточно низкой и требует дальнейшего совершенствования. Для улучшения результатов могут реализовываться различные стратегии, такие как улучшение качества ооцитов путем оптимизации условий культивирования незрелых ооцитов *in vitro* или создание более усовершенствованной процедуры витрификации и нагревания, которая может адаптироваться к клеточным свойствам ооцитов, полученных путем IVМ. Улучшенное понимание механизмов, регулирующих IVМ, и разработка последующей оптимальной среды могут привести к разработке более совершенных методов получения зрелых ооцитов из незрелых. Таким образом, IVМ является многообещающей альтернативой традиционным методам ВРТ и может стать основным методом выбора у пациенток, обратившихся для сохранения фертильности при наличии онкологического заболевания.

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.

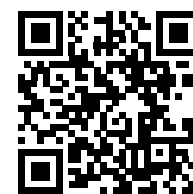
Литература/References

1. Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Джанашвили Л.Г., Мартиросян Я.О. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(1):60-5 [Nazarenko TA, Ashrafian LA, Dzhnashvili LG, Martirosyan YO. Retention of reproductive material in cancer patients as a sociomedical and organizational problem. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(1):60-5 (in Russian)].
2. Chian RC, Uzelac PS, Nargund G. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1173-81.
3. Буняева Е.С., Кириллова А.О., Назаренко Т.А., и др. Показания и эффективность технологии получения незрелых ооцит-кумуляных комплексов из ткани яичника с последующим их дозреванием *in vitro*. *Акушерство и гинекология*. 2022;6:75-82 [Buniaeva YeS, Kirillova AO, Nazarenko TA, et al. Pokazaniia i effektivnost' tekhnologii polucheniia nezrelykh ootsit-kumulusnykh kompleksov iz tkani iaichnika s posleduiushchim ikh dozrevaniem *in vitro*. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;6:75-82 (in Russian)].
4. Yasmin E, Balachandren N, Davies MC, et al. British Fertility Society Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline. *Hum Fertil*. 2018;21(1):3-26.
5. Harada M, Osuga Y. Fertility preservation for female cancer patients. *Japan Soc Clin Oncol*. 2018;24(1):28-33.
6. Dolmans MM, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):266-79.
7. Wallace WH, Anderson EA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6:209-18.
8. Kato K. Vitrification of embryos and oocytes for fertility preservation in cancer patients. *Reprod Med Biol*. 2016;15(4):227-33.
9. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med*. 2017;377:1657-65.
10. Hart RJ. Optimizing the opportunity for female fertility preservation in a limited time-frame for patients with cancer using *in vitro* maturation and ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril*. 2019;111(2):258-9.
11. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-10.
12. Dinas KD. Fertility Counseling and Preservation for Breast Cancer Patient. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252:181-7.

13. Creux H, Monnier P, Son WY, et al. Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertil Steril*. 2017;107(1):198-204.
14. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052.
15. Gong X, Li H, Zhao Y. The Improvement and Clinical Application of Human Oocyte In Vitro Maturation (IVM). *Reprod Sci*. 2022;29(8):2127-35.
16. Hatirnaz Ş, Ata B, Hatirnaz ES, et al. Oocyte in vitro maturation: A systematic review. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018;15(2):112-5.
17. Pincus GB. Unfertilized human tubal ova. *Anat Rec*. 1937;69:163-9.
18. Rock J, Menkin MF. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs. *Science*. 1946;100:105-7.
19. De Roo C, Tillemann K. In Vitro Maturation of Oocytes Retrieved from Ovarian Tissue: Outcomes from Current Approaches and Future Perspectives. *J Clin Med*. 2021;10(20):4680.
20. De Vos M, Grynberg M, Tuong MH, et al. Perspectives on the development and future of oocyte IVM in clinical practice. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(6):1265-80.
21. Edwards RG. Maturation in vitro of human ovarian oocytes. *Lancet*. 1965;2:926-9.
22. Herta AC, Lolicato F, Smits JEJ. In vitro follicle culture in the context of IVF. *Reproduction*. 2018;156:59-73.
23. Эллиенбоген А., Шалом-пац Е., Аншина М.Б., Смирнова А.А. Дозревание ооцитов in vitro. Показания, техника и результаты. *Проблемы репродукции*. 2015;1:32-40 [Ellenbogen A, Shalom-paz E, Anshina MB, Smirnova AA. In Vitro Maturation of oocytes. Indication, technique and results. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(1):32-40. (in Russian)].
24. Plancha CE, Rodrigues P, Marques M, et al. The time is ripe for oocyte in vitro maturation. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38:1281-3.
25. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;115(2):298-304.
26. Shirasawa H, Terad Y. In vitro maturation of human immature oocytes for fertility preservation and research material. *Reprod Med Biol*. 2017;16:258-67.
27. Son WY, Henderson S, Cohen Y, et al. Immature Oocyte for Fertility Preservation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:464.
28. Yang ZY, Chian RC. Development of in vitro maturation techniques for clinical applications. *Fertil Steril*. 2017;108(4):577-84.
29. Walls ML, Hart R. In Vitro Maturation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;53:60-72.
30. Junk SM, Yeap D. Improved implantation and ongoing pregnancy rates after single-embryo transfer with an optimized protocol for in vitro oocyte maturation in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2012;98(4):888-92.
31. Gilchrist R.B, Luciano AM, Richani D, et al. Oocyte maturation and quality: Role of cyclic nucleotides. *Reproduction*. 2016;152:143-57.
32. Sánchez F, Lolicato F, Romero S, et al. An improved IVM method for cumulus-oocyte complexes from small follicles in polycystic ovary syndrome patients enhances oocyte competence and embryo yield. *Hum Reprod*. 2017;32:2056-68.
33. Hourvitz A, Yerushalmi GM, Maman E, et al. Combination of ovarian tissue harvesting and immature oocyte collection for fertility preservation increases preservation yield. *Reprod Biomed Online*. 2015;31:497-505.
34. Creux H, Monnier P, Son WY, Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35:583-92.
35. Shapira M, Raanani H, Meirow D, IVF for fertility preservation in breast cancer patients-efficacy and safety issues. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32:1171-8.
36. Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in pediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod*. 2016;31:750-62.
37. Azem F, Hasson J, Ben-Yosef D, et al. Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29:19-23.

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Менструальная функция и психическое здоровье студенток медицинского вуза в период пандемии COVID-19

Т.И. Горбачева^{✉1}, М.Г. Николаева^{1,2}, А.Е. Строганов¹, О.В. Орлова¹, Л.А. Хорева¹, Ю.М. Уварова³, Е.А. Денисюк¹, Ю.С. Оловяников¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия;

²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Барнаул, Россия;

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», Барнаул, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние новой коронавирусной инфекции (НКИ) и вакцинации против COVID-19 на менструальную функцию в сопоставлении с частотой депрессивных нарушений в период пандемии COVID-19 среди студенток медицинского вуза.

Материалы и методы. Данные для сплошного поперечного (одномоментного) исследования получены при помощи онлайн-опроса. Вопросы анкеты включали демографические показатели, характеристики менструальной функции, наличия перенесенного заболевания COVID-19, а также вакцинации против него и стандартную шкалу-опросник Центра эпидемиологических исследований депрессии CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale). В опросе приняли участие 1879 студенток медицинского вуза. Критериями исключения являлись возраст моложе 18 и старше 25 лет, прием гормональных контрацептивов, беременность и роды в течение последнего года, вакцинация после перенесенного заболевания COVID-19. После применения критериев исключения сформированы три группы исследования. Первая группа включала девушек-студенток, перенесших НКИ (n=140), 2-я группа – студенток, не болевших НКИ и первично вакцинированных против COVID-19 (n=647), в 3-ю группу (контрольную) включены неболевшие и невакцинированные студентки (n=55).

Результаты. Различий в частоте изменений менструальной функции у студенток после перенесенной НКИ (49,3%) и после вакцинации COVID-19 (39,6%) в сравнении с контрольной группой (43,6%) не выявлено ($p=0,477$). Частота депрессии в общей когорте исследования составила 43,3% и не имела значимых различий в исследуемых группах. Значимыми предикторами изменений менструальной функции в период пандемии стали замужество (отношение шансов – ОШ 2,33 [1,51–3,61]), депрессия (ОШ 1,72 [1,28–2,3]), нарушение менструальной функции в анамнезе (ОШ 1,5 [0,12–1,99]), позднее менархе (ОШ 1,76 [1,02–3,04]). Многофакторный анализ не показал значимости перенесенной НКИ и вакцинации как факторов нарушения менструальной функции (ОШ 1,61 [0,89–2,90] и ОШ 0,91 [0,59–1,41] соответственно).

Заключение. Во время пандемии COVID-19 у студенток медицинского вуза зарегистрирована значительная частота изменений менструальной функции и депрессивных расстройств. Наиболее значимыми предикторами менструальных отклонений у девушек-студенток во время пандемии оказались депрессия, нарушение менструальной функции в анамнезе и замужество. Для уточнения механизмов влияния пандемии на менструальную функцию необходимо проведение многоцентрового проспективного исследования.

Ключевые слова: COVID-19, менструация, нарушения менструальной функции, вакцинация, депрессия

Для цитирования: Горбачева Т.И., Николаева М.Г., Строганов А.Е., Орлова О.В., Хорева Л.А., Уварова Ю.М., Денисюк Е.А., Оловяников Ю.С. Менструальная функция и психическое здоровье студенток медицинского вуза в период пандемии COVID-19. Гинекология. 2023;25(3):320–327. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202032 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) вызывается РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2. В настоящий момент очевидна всеобщая восприимчивость населения к

SARS-CoV-2, в том числе и женщин репродуктивного возраста. Наряду с высокой общемировой летальностью (2–3%) существуют долгосрочные последствия НКИ, которые могут иметь системный характер [1]. В связи с этим особое значе-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Горбачева Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: tg72@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5763-4969

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

Строганов Александр Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: jazz200261@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1791-7996

Орлова Ольга Владимировна – ст. преподаватель каф. анатомии ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: studikm@agmu.ru; ORCID: 0000-0003-4290-9637

Хорева Лариса Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: xoreva_larisa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0241-6312

Уварова Юлия Михайловна – врач-гинеколог КГБУЗ ККБСМП. E-mail: Jugenic@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6990-0515

Денисюк Екатерина Александровна – студентка Института клинической медицины ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: e-saranchuk@mail.ru

Оловяников Юрий Сергеевич – студент Института клинической медицины ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: olovyanikov2000@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0135-0072

[✉]Tatiana I. Gorbacheva – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: tg72@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5763-4969

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

Alexander E. Stroganov – D. Sci. (Med.), Prof., Altai State Medical University. E-mail: jazz200261@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1791-7996

Olga V. Orlova – Senior Lecturer, Altai State Medical University. E-mail: studikm@agmu.ru; ORCID: 0000-0003-4290-9637

Larisa A. Khoreva – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: xoreva_larisa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0241-6312

Yulia M. Uvarova – Gynecologist, Regional Clinical Emergency Hospital. E-mail: Jugenic@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6990-0515

Ekaterina A. Denisyuk – Student, Altai State Medical University. E-mail: e-saranchuk@mail.ru

Yury S. Olovyannikov – Student, Altai State Medical University. E-mail: olovyanikov2000@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0135-0072

Menstrual function and mental health of medical students during the COVID-19 pandemic: a continuous cross-sectional study

Tatiana I. Gorbacheva^{✉1}, Maria G. Nikolaeva^{1,2}, Alexander E. Stroganov¹, Olga V. Orlova¹, Larisa A. Khoreva¹, Yulia M. Uvarova³, Ekaterina A. Denisjuk¹, Yury S. Olovyanikov¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²Altai Branch of the National Medical Research Center for Hematology, Barnaul, Russia;

³Regional Clinical Emergency Hospital, Barnaul, Russia

Abstract

Aim. To assess the impact of new coronavirus infection (NCI) and COVID-19 vaccination on menstrual function in comparison with the frequency of depressive disorders during the COVID-19 pandemic among female students of a medical university.

Materials and methods. Data for a continuous transverse (cross-sectional) study were obtained using an online survey. The questions included demographics, characteristics of menstrual function, the history of COVID-19 and vaccinations against it, and the standard CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) questionnaire. The survey included 1,879 female medical students. The exclusion criteria were age under 18 and over 25 years, hormonal contraceptives, pregnancy, childbirth during the last year, and vaccination after COVID-19. After applying the exclusion criteria, three study groups were formed. Group 1 included female students with a history of NCI (n=140), group 2 included students with no history of NCI, who were initially vaccinated against COVID-19 (n=647), group 3 (control group) included unvaccinated students with no history of NCI (n=55).

Results. There were no differences in the prevalence of changes in menstrual function in female students after the NCI (49.3%) and after COVID-19 vaccination (39.6%) compared to the control group (43.6%); $p=0.477$. The rate of depression in the overall study cohort was 43.3%, without any significant differences between the study groups. Significant predictors of changes in menstrual function during the pandemic were marriage (odds ratio – OR 2.33 [1.51–3.61]), depression (OR 1.72 [1.28–2.3]), a history of menstrual dysfunction (OR 1.5 [0.12–1.99]), and later menarche (OR 1.76 [1.02–3.04]). Multivariate analysis did not show the significance of the history of NCI and vaccination as factors of menstrual dysfunction (OR 1.61 [0.89–2.90] and OR 0.91 [0.59–1.41], respectively).

Conclusion. During the COVID-19 pandemic, female medical students reported frequent changes in menstrual function and depressive disorders. During the pandemic, the most significant predictors of menstrual disorders in female students were depression, a history of menstrual dysfunction, and marriage. A multicenter prospective study is necessary to clarify the mechanisms of the pandemic's impact on menstrual function.

Keywords: COVID-19, menstruation, menstrual disorders, vaccination, depression

For citation: Gorbacheva TI, Nikolaeva MG, Stroganov AE, Orlova OV, Khoreva LA, Uvarova YuM, Denisjuk EA, Olovyanikov YuS. Menstrual function and mental health of medical students during the COVID-19 pandemic: a continuous cross-sectional study. *Gynecology*. 2023;25(3):320–327. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202032

ние приобретает изучение воздействия перенесенного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, на репродуктивную функцию женщин [2].

Как известно, интегральным показателем женского здоровья является менструальная функция, изменения которой в период пандемии могут определяться несколькими причинами. Во-первых, нарушение гипоталамо-гипофизарной регуляции функции яичников вследствие влияния самой пандемии и/или тяжелого течения COVID-19, выступающих триггерами острого и хронического стресса [3], а взаимосвязь стресса и расстройств менструальной функции хорошо известна [4]. Некоторые авторы показали повышение уровня тревожности, стресса и депрессивных нарушений в период пандемии непосредственно у студентов-медиков, причем большая частота ментальных нарушений отмечается у женщин, чем у мужчин [5, 6]. Рядом исследователей выявлены разнонаправленные изменения менструальной функции в период пандемии, которые показали также взаимосвязь частоты менструальных нарушений и уровня стресса [7–9]. В то же время работа B. Nguyen и соавт. не выявила клинически значимых изменений характеристик менструаций в сравнении с периодом до пандемии, а также связи нарушений цикла с уровнем стресса [10]. Необходимо отметить, что большинство авторов использовали метод онлайн-опроса и ретроспективный дизайн исследования. При этом в проспективном исследовании с небольшим числом участников B. Yuksel и соавт. показано увеличение частоты менструальных расстройств в период пандемии более чем в 2 раза [11].

Другой причиной нарушений менструальной функции может оказаться прямое воздействие SARS-CoV-2 на яичники через продукцию стероидных гормонов [12]. Основанием для этого предположения является тот факт, что

ангиотезин II и его рецептор ACE2 широко представлены в тканях яичника, матки, слизистой влагалища и принимают активное участие в регуляции фолликулогенеза и овуляции, модулировании ангиогенеза в желтом теле и его регрессе, других физиологических процессах [13]. Существующие в настоящий момент клинические исследования дают противоположные ответы на вопрос о повреждающем воздействии SARS-CoV-2 на яичники [2, 12]. В работе Я.А. Парфеновой и соавт. показана зависимость частоты нарушений менструального цикла и тяжести перенесенного заболевания COVID-19 [14].

Третьим патогенетическим вариантом изменения менструаций в период пандемии COVID-19 может быть прямое и/или косвенное влияние вируса SARS-CoV-2 на эндометрий через модуляцию воспалительного ответа, нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Немаловажный аспект – ятрогенное воздействие. Общеизвестно воздействие на менструальную кровопотерю пероральных антикоагулянтов и глюкокортикоидов, которые широко используются при лечении НКИ [15]. Возможность непосредственного инфицирования эндометрия в настоящий момент не доказана [16].

Не менее важным является вопрос о возможном влиянии вакцинации против COVID-19 на менструальную функцию. Ретроспективное исследование британских ученых не обнаружило явной взаимосвязи изменений менструаций и вакцинации против COVID-19 [17], тогда как, по данным других опросов, менструальные нарушения выявлены почти у 1/2 вакцинированных респонденток [18]. До настоящего момента нами не найдено опубликованных результатов проспективных исследований, в которых изучалось бы влияние вакцин на менструальную функцию женщин [19].

В целом изменения менструальной функции в период пандемии COVID-19, по данным разных исследований, встречаются у 10,2–52,6% женщин. Большинство работ основано на разнородных группах женщин, за исключением работы Т. Takmaz и соавт. [7], проводивших опрос медицинских работников. В доступной литературе нами не обнаружено данных о психоэмоциональном состоянии и особенностях изменений менструальной функции студенток высших учебных заведений. Студентки-медики являются наиболее уязвимой категорией в отношении НКИ, так как многие из них имеют непосредственный контакт с больными COVID-19 и самоизоляция для данной категории не всегда представляется возможной.

Цель работы – оценить влияние НКИ и вакцинации против COVID-19 на менструальную функцию в сопоставлении с частотой депрессивных нарушений в период пандемии COVID-19 среди студенток медицинского вуза.

Материалы и методы

Данные для сплошного поперечного (одномоментного) исследования получены при помощи онлайн-опроса студенток ФГБОУ ВО АГМУ (г. Барнаул) на платформе Google Form. Специально разработанная анкета для опроса включала 50 вопросов, преимущественно закрытых, дихотомической и поливариантной форм, а также небольшое количество открытых вопросов. Вопросы касались демографических данных (раздел 1), особенностей менструальной функции, перенесенного заболевания COVID-19, а также вакцинации против него (раздел 2), вопросы о психоэмоциональном состоянии респондента (раздел 3). Раздел 3 анкеты представляет собой стандартную шкалу-опросник Центра эпидемиологических исследований депрессии Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), которая предназначена для скринингового выявления депрессивного расстройства и наиболее часто используется для проведения эпидемиологических исследований депрессии [20]. Период проведения анкетирования – 10–12 января 2022 г.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Гиперссылка для анкетирования предложена студенткам ФГБОУ ВО АГМУ 1–6-го курсов институтов клинической медицины, педиатрии, общественного здоровья и профилактической медицины, 1–5-го курсов Института стоматологии и фармации, а также 1–3-го курсов Института клинической психологии.

Критерии включения для анкетирования: женский пол, возраст 18–25 лет, обучение в ФГБОУ ВО АГМУ в момент анкетирования, желание участвовать в исследовании.

Критерии исключения для проведения последующего анализа:

- особенности акушерско-гинекологического статуса: состояния, которые тем или иным способом могли модифицировать характер менструальной функции, а именно беременность и кормление грудью, прием гормональных контрацептивов;
- характеристики эпидемиологического и иммунологического статуса: вакцинация после перенесенного COVID-19 – для исключения синергичного действия перенесенной инфекции и поствакцинального иммунного ответа.

Всего получено 1789 ответов респондентов, соответствующих критериям анкетирования. Из дальнейшего анализа исключено 947 анкет: 262 – с учетом характеристик гинекологического статуса и 685 анкет респондентов, имеющих в личном анамнезе перенесенную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, с последующей вакцинацией против него. В соответствии с целью и задачами данной работы про-

Рис. 1. Дизайн сплошного поперечного исследования студенток медицинского вуза, направленного на поиск ассоциативной связи перенесенной инфекции COVID-19 и/или вакцинации против COVID-19, с нарушением менструальной функции и депрессивным состоянием.

Fig. 1. Design of a continuous cross-sectional study in female medical students aimed at finding an associative relationship between COVID-19 infection and/or COVID-19 vaccination with menstrual dysfunction and depression.



веден статистический анализ анкет 842 респондентов, которые рандомизированы в 3 группы в зависимости от отношения к НКИ: болезнь, вакцинация, отсутствие того и другого. В 1-ю группу включены студентки, которые болели НКИ, но не вакцинированы на момент проведения исследования, поскольку имели временные медицинские противопоказания для вакцинации (n=140), во 2-ю группу вошли студентки, которые не болели НКИ и вакцинированы против COVID-19 (n=647), 3-я представлена студентками, которые не болели COVID-19 и не вакцинированы против COVID-19 (n=55).

Статистический анализ

Для оценки характера распределения количественных признаков использован метод Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные, такие как возраст, рост, масса тела, индекс массы тела, представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Me [25–75%]). Качественные переменные выражены в процентах. Статистическую значимость различий качественных переменных определяли при помощи критерия χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность или точного двустороннего критерия Фишера. В результатах представлены значения χ^2 , число степеней свободы, критический уровень значимости p . Анализ количественных переменных проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни–Уилкоксона и критерия Краскала–Уоллиса. Взаимосвязи количественных переменных исследовали при помощи корреляционного анализа Спирмена. Для оценки совокупного влияния возможных предикторов на менструальную функцию проведен логистический регрессионный анализ. Результаты представлены в виде скорректированного отношения шансов (ОШ).

Таблица 1. Характеристика менструальной функции в анамнезе (до пандемии), возраст, демографические и антропометрические данные
Table 1. History of menstrual function (before the pandemic), age, demographic and anthropometric data

	1-я группа (n=140)	2-я группа (n=647)	3-я группа (n=55)	Статистические показатели (χ^2 , число степеней свободы, p)
Возраст, лет	20 [18; 22]	20 [19; 21]	18 [17; 19]	48,85; $p=0,000$ (2) $p_1-p_2=0,32$ $p_1-p_3=0,000$ $p_2-p_3=0,000$
Рост, см	165 [160; 170]	165 [160; 169]	164 [160; 168]	0,75; $p=0,687$ (2)
Масса тела, кг	56 [51; 65]	56 [51; 64]	53 [48; 60]	4,53; $p=0,104$ (2)
Индекс массы тела	20,8 [18,8; 23,3]	20,9 [19,1; 23,5]	19,7 [18,8; 21,7]	4,52; $p=0,105$ (2)
Семейное положение, абс. (%)				10,25; (6) $p=0,086$
Не замужем	115 (81,5)	568 (87,8)	51 (92,7)	
Замужем	8 (5,7)	14 (2,2)	0	
Гражданский брак	17 (12,8)	62 (9,6)	4 (7,3)	
Разведена	0	3 (0,5)	0	
Проживание, абс. (%)				7,68 (4); $p=0,093$
Общежитие	18 (12,8)	135 (20,9)	11 (20,0)	
Дома	79 (56,0)	293 (45,3)	23 (41,8)	
Аренда жилья	44 (31,2)	219 (33,8)	21 (38,2)	
Работа в свободное от учебы время, абс. (%)				4,07 (2); $p=0,131$
Не работают	106 (75,2)	522 (80,7)	48 (87,3)	
Работают	35 (24,8)	125 (19,3)	7 (12,7)	
Очная форма обучения в течение последнего года	134 (95,7)	612 (94,6)	52 (94,6)	0,32 (2); $p=0,853$
Возраст менархе, абс. (%)				
11 лет и раньше	22 (15,6%)	90 (13,9%)	5 (9,1%)	1,40; $p=0,495$ (2)
12–14 лет	109 (78,0%)	508 (78,5%)	46 (83,6%)	0,85; $p=0,653$ (2)
15 лет и старше	9 (6,4%)	49 (7,1%)	4 (7,3%)	0,24; $p=0,886$ (2)
Длительность менструального цикла, абс. (%)				
Менее 24 дней	13 (9,3)	51 (7,9)	8 (14,5)	3,19; $p=0,203$ (2)
От 24 до 38 дней	119 (85,0)	576 (89,0)	46 (83,6)	3,34; $p=0,188$ (2)
Более 38 дней	8 (5,7)	20 (3,1)	1 (1,9)	2,79; $p=0,248$ (2)
Длительность менструации, абс. (%)				
1–2 дня	0 (0)	3 (0,5)	2 (3,6)	9,66; $p=0,054$ (2)
3–8 дней	139 (99,3)	632 (97,7)	52 (94,5)	4,09; $p=0,140$ (2)
9 дней и более	1 (0,7)	12 (1,8)	1 (1,9)	0,94; $p=0,625$ (2)
Интенсивность менструальных выделений, абс. (%)				
Скудные	7 (5,0)	16 (2,5)	2 (3,6)	2,59; $p=0,274$ (2)
Обильные	35 (24,8)	165 (25,5)	10 (18,2)	1,45; $p=0,484$ (2)
Нормальные	98 (70,2)	466 (72,0)	43 (78,2)	1,26; $p=0,532$ (2)
Болезненные менструации, абс. (%)	120 (85,1)	522 (80,7)	43 (78,2)	2,02; $p=0,365$ (2)
Нерегулярные менструации до пандемии, абс. (%)	18 (12,8)	92 (14,2)	12 (21,8)	2,76; $p=0,251$ (2)
Отклонения от нормальных характеристик менструальной функции согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (без учета дисменореи), абс. (%)	65 (46,4)	286 (44,2)	25 (45,5)	0,33; $p=0,848$ (2)

Критический уровень значимости p при проведении статистического анализа определен как 0,05. Расчеты выполнены с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics v.19.

Результаты

Анализ статуса иммунизации показал, что большая часть включенных в исследование респондентов вакцинированы против COVID-19 – 76,8% (647 из 842). Невакцинированные девушки имели временные или постоянные медицинские противопоказания.

Социально-демографические, антропометрические данные и характеристика менструальной функции до пандемии в группах сравнения представлены в табл. 1.

Один из ключевых моментов исследования заключался в оценке влияния перенесенного COVID-19 и вакцинации против COVID-19 на характер менструальной функции. Определено, что в группе пациенток с перенесенным заболеванием число респонденток с изменением менструального цикла значимо больше, чем у первично вакцинированных ($p=0,0349$), и сопоставимо с числом нарушений в 3-й (контрольной) группе студенток. Необходимо отметить, что число вариантов отклонений менструального цикла от привычных параметров в группах сравнения сопоставимо и составило на одну студентку в среднем 2,0 в 1, 2 и 3-й группах. Структура изменений менструальной функции представлена в табл. 2.

Наиболее частыми отклонениями во всех группах оказались удлинение менструального цикла (задержка менстру-

Таблица 2. Частота изменений менструальной функции в период пандемии в разных группах студенток в зависимости от ковидного статуса и иммунизации**Table 2. The frequency of changes in menstrual function during the pandemic in different groups of students by COVID and immunization status**

Характеристика изменений менструальной функции	1-я группа; n=140 (1)		2-я группа; n=647 (2)		3-я группа; n=55 (3)		Статистические показатели		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	p_1-p_2	p_1-p_3	p_2-p_3
Число респонденток с изменениями менструальной функции (всего)	69	49,29	256	39,57	24	43,64	0,0349	0,4776	0,5544
В том числе – более болезненные	32	22,86	96	14,84	7	12,73	0,0231	0,1627	0,842873
• Менее болезненные	5	3,57	33	5,10	3	5,45	0,5221	0,6892	0,7557
• Более обильные	21	15,00	60	9,27	3	5,45	0,0471	0,0893	0,4638
• Более скудные	13	9,29	47	7,26	3	5,45	0,2821	0,4007	0,7888
• Удлинение цикла	36	25,71	126	19,47	13	23,64	0,1067	0,8554	0,4808
• Укорочение цикла	10	7,14	34	5,26	4	7,27	0,4155	1,000	0,5291
• Усиление ПМС	31	22,14	98	15,15	7	12,73	0,0581	0,1621	0,8435
• Уменьшение ПМС	2	1,43	20	3,09	2	3,64	0,4000	0,3161	0,6879

Примечание. ПМС – предменструальный синдром.

Таблица 3. Результаты тестирования студенток медицинского вуза в когорте исследования и в выделенных группах сравнения в период пандемии COVID-19 по шкале-опроснику CES-D**Table 3. Results of testing of female medical students in the study cohort and in selected comparison groups during the COVID-19 pandemic using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D questionnaire)**

Степень выраженности депрессии по шкале CES-D	1-я группа; n=140 (1), абс. (%)	2-я группа; n=647 (2), абс. (%)	3-я группа; n=55 (3), абс. (%)	Статистические показатели		
				p_1-p_2	p_1-p_3	p_2-p_3
Норма	78 (55,3)	380 (58,7)	33 (60,0)	0,5117	0,5867	0,8545
Легкая депрессия	35 (24,8)	152 (23,5)	16 (29,1)	0,7041	0,3516	0,5589
Депрессия средней степени	6 (5,0)	43 (6,0)	0 (0,0)	0,2986	0,2552	0,1460
Тяжелая депрессия	21 (14,9)	72 (11,1)	6 (10,9)	0,1999	0,4586	0,9604

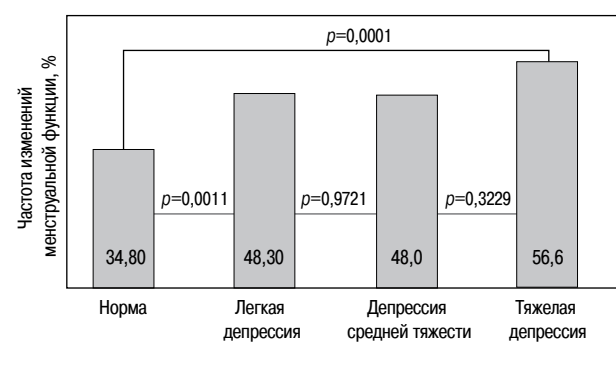
ации), усиление предменструальных симптомов, усиление болезненности менструаций и интенсивности менструальных выделений (значимо чаще у перенесших COVID-19, чем у вакцинированных); см. табл. 2. Изменения менструальной функции после перенесенной коронавирусной инфекции имели место у 49,3% опрошенных (1-я группа), после вакцинации против COVID-19 – у 39,6% (2-я группа) респонденток, причем оба показателя статистически не отличались от группы сравнения – 43,6% (3-я группа). Однако частота изменений менструальной функции в целом после перенесенного COVID-19 встречалась значимо чаще, чем после вакцинации (см. табл. 2).

Частота депрессии в общей когорте исследования (n=1527) составила 43,3% (661 человек). При проведении анализа установлено, что уровень депрессии по шкале CES-D в группах исследования сопоставим (табл. 3).

Однако при анализе сопряженности изменений менструальной функции со степенью тяжести депрессии у студенток медицинского вуза во время пандемии установлено, что частота изменений менструальной функции регистрируется статистически значимо чаще при депрессии и не зависит от степени ее выраженности (рис. 2).

Нами также проведен корреляционный анализ возраста с уровнем депрессии в целом, а также в каждой из анализируемых групп. Не выявлено взаимосвязи депрессии и возраста респонденток (коэффициент Спирмена 0,05; $p=0,14$), а вероятность взаимосвязи отклонений менструальной функции во время пандемии и возраста являлась сомнительной (коэффициент корреляции Спирмена 0,073; $p=0,034$).

Для уточнения степени влияния на менструальную функцию во время пандемии таких факторов, как перенесенная НКИ, вакцинация, депрессия, наличие нарушений менструальной функции до пандемии, возраст менархе, избыточная

Рис. 2. Частота изменений менструальной функции при различных показателях уровня депрессии по шкале-опроснику CES-D.**Fig. 2. Frequency of changes in menstrual function at different rates of depression according to the CES-D questionnaire.**

масса тела и ожирение, семейное положение, проживание дома, наличие работы, проведен логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 4.

Таким образом, в период пандемии наиболее вероятны изменения менструальной функции у замужних студенток с нарушением психоэмоционального состояния, уже имеющих к этому предрасположенность в виде менструальных нарушений в анамнезе, независимо от их ковидного статуса.

Обсуждение

Менструальная функция является интегральным показателем женского здоровья, поэтому сообщения в сред-

Таблица 4. Выраженность влияния ментального здоровья, перенесенной НКИ, вакцинации, менструального анамнеза, социально-демографических характеристик на изменение менструальной функции у студенток медицинского вуза во время пандемии COVID-19
Table 4. The severity of the impact of mental health, a history of NCI, vaccination, menstrual history, and sociodemographic characteristics on the change in menstrual function in female medical students during the COVID-19 pandemic

	ОШ (скорректированное)	95% доверительный интервал	p
Депрессия	1,72	1,28–2,3	0,000
COVID-19	1,61	0,89–2,90	0,116
Вакцинация	0,91	0,59–1,41	0,663
НМФ в анамнезе* (до пандемии)	1,50	0,12–1,99	0,007
Позднее менархе	1,76	1,02–3,04	0,042
Избыточная масса тела и ожирение	1,16	0,77–1,75	0,484
Замужем	2,33	1,51–3,61	0,000
Проживание дома	0,84	0,63–1,62	0,236
Наличие работы	1,12	0,78–1,62	0,544

*Длинный или короткий цикл, долгие или короткие менструальные выделения, обильные или скудные и/или нерегулярные менструации (в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения).

ствах массовой информации об изменениях менструаций как после перенесенной коронавирусной инфекции, так и после вакцинации против нее вызывают беспокойство и требуют авторитетного подтверждения и научного объяснения. Целью данной работы явились именно выявление самого факта изменений менструальной функции в период пандемии COVID-19, а также попытка определить возможные направления для изучения механизмов этого явления. Дизайн исследования определен сложившейся в данный момент эпидемиологической ситуацией и целью исследования. В доступных источниках нам не удалось обнаружить информации об изменении менструальной функции в период пандемии COVID-19 у студенток-медиков.

В соответствии с дизайном исследования определена частота изменений менструальной функции в период пандемии, которая определена статистически значимо большей в группе респонденток с перенесенной НКИ относительно группы вакцинированных студенток: 49,3% против 39,6% ($p=0,0349$). При этом не отмечено достоверной разницы по частоте НМФ с группой неболевших и невакцинированных: 49,3% против 43,6% ($p=0,4776$). Значительную частоту изменений менструальной функции в контрольной группе можно было бы объяснить также уязвимостью гипоталамо-гипофизарной системы в более юном возрасте. Как сказано выше, студентки 3-й группы оказались младше по возрасту. Хорошо известно, что менструальная функция у подростков и молодых женщин моложе 25 лет более чувствительна к стрессогенным факторам [4], в том числе и в условиях пандемии [21]. Однако в настоящем исследовании корреляции между возрастом и количеством отклонений менструаций от нормы не выявлено. Это может быть обусловлено дизайном исследования, согласно которому одним из критериев включения определен возрастной диапазон от 18 до 25 лет, что не позволило выявить различия по возрасту. По частоте случаев НМФ, а также по структуре нарушений полученные нами результаты сопоставимы с результатами исследования L. Medina-Perucha и соавт., включавшего в том числе более 5 тыс. студенток, где о нарушениях менструальной функции сообщается у 42,1% женщин, переболевших COVID-19, и у 38,3% неболевших. В структуре НМФ авторы указывают в первую очередь на усиление менструальных болей (12,6%) и удлинение цикла (12,5%), а также укорочение цикла (10,0%), более обильные месячные (7,2%) и длительную задержку менструации (6,8%) [21].

Наиболее частыми отклонениями менструальной функции у студенток медицинского вуза в нашей работе стали удлинение менструального цикла (задержка менструации): 25,7%, 19,5% и 23,6% в 1, 2 и 3-й группах соответственно, а также усиление болезненности менструаций (22,9, 14,9 и 12,7%) и интенсивности менструальных выделений (15,0, 9,3 и 5,5%). Причем усиление болезненности и интенсивности менструаций было значимо чаще у перенесших COVID-19, чем у вакцинированных ($p=0,023$ и $p=0,047$ соответственно). Таким образом, структура изменений менструальной функции являлась сопоставимой в различных группах респонденток.

Относительно нарушений менструальной функции после вакцинации против COVID-19 представленная информация в литературе фрагментарна и противоречива – от полного отрицания каких-либо изменений [17] до выявления отклонений менструальной функции у 66,3% опрошенных [18]. А. Edelman и соавт. указывают на незначительное удлинение цикла, в основном в случаях введения первой и второй дозы вакцины в течение одного менструального цикла [22]. Ряд авторов обращают внимание на кратковременное воздействие вакцинации продолжительностью не более 2 мес [18, 22]. На момент написания статьи мы не встретили в доступной литературе результатов проспективных исследований, в которых изучалось бы влияние вакцин против COVID-19 на менструальную функцию. В настоящем исследовании частота отклонений менструальной функции после вакцинации не имела значимых отличий от таковой в контрольной группе, но оказалась значимо меньше, чем после перенесенной НКИ. Структура НМФ после вакцинации в целом сопоставима с таковой у перенесших НКИ и не имела значимых различий с контрольной группой.

Полученные результаты позволяют предположить преимущественно центральный характер нарушений менструальной функции в период пандемии COVID-19 у девушек-студенток всех трех исследуемых групп. Этот вывод подтверждает и выявленная взаимосвязь между частотой нарушений менструальной функции и выраженности депрессии по шкале CES-D. Высокая чувствительность менструальной функции к стрессогенным факторам, особенно у молодых женщин, хорошо изучена и описана в литературе [4].

Студентки медицинского вуза во время пандемии подвержены неоднозначному влиянию стрессорных факторов.

С одной стороны, это увеличение и изменение характера работы, вовлеченность в социальные проекты (например, волонтерство и др.), но с точки зрения профессиональной востребованности пандемия COVID-19 открывает для медиков дополнительные перспективы, страх безработицы не является актуальной проблемой. Кроме того, известно, что социальная занятость является протективным фактором в отношении депрессивных расстройств.

Частота депрессии в общей когорте респонденток составила 43,3% (661 человек) и оказалась стратифицированной по степени тяжести. При этом анализ депрессии по шкале CES-D показал, что ее частота и степень выраженности идентичны в выделенных группах сравнения. И.И. Шепелева и соавт. констатируют довольно высокий уровень (50%) депрессий у пациентов, заболевших COVID-19 [23]. D. Talevi и соавт. отмечают, что карантин, изоляция, социальная дистанция, а также эмоциональные реакции на самоизоляцию вносят вклад в психологическое состояние всего населения [24]. Несколько меньшую частоту депрессии представили исследователи из США, которая, по данным опроса 1428 студентов-медиков, в период пандемии составила 24,3% [5]. При этом аналогичный опрос 2778 студентов в Турции выявил частоту депрессивных расстройств 44,5% [6].

Необходимо отметить, что в представленном исследовании определена положительная корреляционная связь между частотой отклонения менструальной функции и степенью тяжести депрессии: 56,6% – при тяжелой депрессии, 48,3 и 48,0% – при легкой и средней тяжести депрессии, 34,8% – при ее отсутствии. В работе авторов из Турции выявлена аналогичная взаимосвязь. Среди 952 медработников женского пола 18–40 лет нарушения менструальной функции имели место у 27,7% женщин, причем частота депрессивных расстройств оказалась у этой группы женщин значительно выше и являлась основным предиктором НМФ во время пандемии [7]. По результатам логистического регрессионного анализа, депрессия в настоящем исследовании также является одним из определяющих факторов изменений менструальной функции в период пандемии – ОШ 1,72 [1,28–2,3] наряду с НМФ в анамнезе ОШ 1,5 [0,12–1,99] и поздним менархе ОШ 1,76 [1,02–3,04]. Замужество также оказалось для студенток фактором риска НМФ во время пандемии ОШ 2,33 [1,51–3,61]. Можно предположить, что влияние замужества как предиктора НМФ также реализуется через психоэмоциональные механизмы, в том числе депрессию. Ряд исследователей на примере общей популяции показали, что частота депрессии в период пандемии у состоящих в браке выше [23].

Взаимосвязь менструальных нарушений и показателей психоэмоционального здоровья может с большой вероятностью указывать на ведущую роль стрессорной гипоталамо-гипофизарной дисфункции в патогенезе НМФ у студенток в период пандемии. Показано, что важным этиопатогенетическим фактором в развитии депрессии у женщин являются взаимосвязь и взаимовлияние эмоционального состояния с менструально-генеративной функцией, обусловленной циклическим высвобождением гормонов [25].

Отсутствие значимых различий в частоте изменений менструальной функции у студенток, перенесших НКИ, и первично-вакцинированных против COVID-19 в контрольной группе поддерживает это предположение.

Безусловно, данный подход в исследовании менструальной функции в период пандемии имеет и свои ограничения. Формат онлайн-опроса подразумевает получение ответов только со слов респондентов. Это касается как самого диагноза НКИ, так и возможных хронических заболеваний. Настоя-

щее исследование по этой же причине не имело задачи оценивать тяжесть перенесенной коронавирусной инфекции. С осторожностью следует относиться и к интерпретации характеристик менструальной функции, которые могут быть достаточно субъективны. Сложно оценивать и продолжительность представленных изменений менструальной функции. Для получения убедительных данных по этому вопросу необходимо проведение проспективных исследований.

Несмотря на имеющиеся ограничения, данная работа представляет собой предварительный этап изучения менструальной функции в контексте пандемии COVID-19.

Заключение

Согласно полученным данным изменения менструальной функции у студенток медицинского вуза после перенесенной коронавирусной инфекции имели место у 49,3% опрошенных, после вакцинации против COVID-19 у 39,6%, причем оба показателя не отличались от контрольной группы – 43,6%. Но частота изменений менструальной функции в целом после перенесенного COVID-19 встречалась значительно чаще, чем после вакцинации. Частота депрессии в общей когорте исследования (n=1527) составила 43,3% и не имела значимых различий в исследуемых группах. Наиболее значимыми предикторами НМФ у студенток медицинского университета стали замужество, наличие депрессии, менструальные нарушения в анамнезе. Для уточнения влияния перенесенной НКИ и вакцинации против COVID-19 на менструальную функцию необходимо проведение многоцентрового проспективного исследования.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.И. Горбачева – концепция и дизайн, написание текста; М.Г. Николаева – концепция и дизайн, редактирование текста, одобрение; А.Е. Строганов – написание текста; О.В. Орлова – сбор и обработка материала; Л.А. Хорева – статистическая обработка материала; Ю.М. Уварова – сбор и обработка материала; Е.А. Денисюк – статистическая обработка материала; Ю.С. Оловянников – сбор и обработка материала.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. TI Gorbacheva – concept and design, writing the article; MG Nikolaeva – concept and design, editing the article, approval; AE Stroganov – writing the article; OV Orlova – data collection and processing; LA Khoreva – statistical processing of the data; YuM Uvarova – data collection and processing; EA Denisjuk – statistical processing of the data; YuS Olovyannikov – data collection and processing.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Участники исследования 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 АГМУ (№11 от 27.12.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Altai State Medical University (protocol №11 dated 27.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinMedicine*. 2021;38:101019. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101019
2. Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):260-7. DOI:10.1016/j.rbmo.2020.09.020
3. Prado RCR, Silveira R, Asano RY. SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic and a possible impact in the future of menstrual cycle research. *Health Sci Rep*. 2021;4(2):e276. DOI:10.1002/hsr.2276
4. Palm-Fischbacher S, Ehler U. Dispositional resilience as a moderator of the relationship between chronic stress and irregular menstrual cycle. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2014;35(2):42-50. DOI:10.3109/0167482X.2014.912209
5. Halperin SJ, Henderson MN, Prenner S, et al. Prevalence of Anxiety and Depression Among Medical Students During the Covid-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. *J Med Educ Curric Dev*. 2021;8:2382120521991150. DOI:10.1177/2382120521991150
6. Çimen İD, Alvur TM, Coşkun B, et al. Mental health of Turkish medical students during the COVID-19 pandemic. *Int J Soc Psychiatry*. 2022;68(6):1253-62. DOI:10.1177/00207640211066734
7. Takmaz T, Gundogmus I, Okten SB, et al. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(9):3241-9. DOI:10.1111/jog.14900
8. Demir O, Sal H, Comba C. Triangle of COVID, anxiety and menstrual cycle. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(8):1257-61. DOI:10.1080/01443615.2021.1907562
9. Phelan N, Behan LA, Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:642755. DOI:10.3389/fendo.2021.642755
10. Nguyen BT, Pang RD, Nelson AL, et al. Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258314. DOI:10.1371/journal.pone.0258314
11. Yuksel B, Ozgor F. Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;150(1):98-102. DOI:10.1002/ijgo.13193
12. Ding T, Wang T, Zhang J, et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:635255. DOI:10.3389/fmed.2021.635255
13. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020;26(6):367-73. DOI:10.1093/molehr/gaaa030
14. Парфенова Я.А., Шибельгут Н.М., Артымук Н.В. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;3(86):36-40 [Parfenova YaA, Shibelgut NM, Artyuk NV. The impact of new coronavirus infection COVID-19 on women's reproductive health. *Mat' i ditiya v Kuzbasse*. 2021;3(86):36-40 (in Russian)]. DOI:10.24412/2686-7338-2021-3-36-40
15. Warner P, Whitaker LHR, Parker RA, et al. Low dose dexamethasone as treatment for women with heavy menstrual bleeding: A response-adaptive randomised placebo-controlled dose-finding parallel group trial (DexFEM). *EBioMedicine*. 2021;69:103434. DOI:10.1016/j.ebiom.2021.103434
16. Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, et al. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2020;114(2):223-32. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.06.026
17. Male V. Menstrual changes after COVID-19 vaccination. *BMJ*. 2021;374:n2211 DOI:10.1136/bmj.n2211
18. Muhaidat N, Alshrouf MA, Azzam MI, et al. Menstrual Symptoms After COVID-19 Vaccine: A Cross-Sectional Investigation in the MENA Region. *Int J Womens Health*. 2022;14:395-404. DOI:10.2147/IJWH.S352167
19. Зайцевская С.А., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т. Влияние вакцин на репродуктивную систему. *Акушерство и гинекология*. 2020;9:5-10 [Zaitsevskaia SA, Dolgushina NV, Sukhikh GT. The effect of vaccines on the reproductive system. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;9:5-10 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.9.5-10
20. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385-401.
21. Medina-Perucha L, López-Jiménez T, Holst AS, et al. Self-Reported Menstrual Alterations During the COVID-19 Syndemic in Spain: A Cross-Sectional Study. *Int J Womens Health*. 2022;14:529-44. DOI:10.2147/IJWH.S354655
22. Edelman A, Boniface ER, Benhar E, et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. *Obstet Gynecol*. 2022;139(4):481-9. DOI:10.1097/AOG.0000000000004695
23. Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М., и др. Поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(4):76-82 [Shepeleva II, Chernysheva AA, Kir'ianova EM, et al. Porazhenie nervnoi sistemy i psihologo-psihiatricheskie oslozhneniia. *Social'naia i klinicheskaia psikiatriia*. 2020;30(4):76-82 (in Russian)].
24. Talevi D, Socci V, Carai M, et al. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic. *Riv Psichiatr*. 2020;55(3):137-44. DOI:10.1708/3382.33569
25. Тювина Н.А., Балабанова В.В., Воронина Е.О. Гендерные особенности депрессивных расстройств у женщин. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(2):75-9 [Tiuvina NA, Balabanova VV, Voronina EO. Gendernye osobennosti depressivnyh rasstroistv u zhenshchin. *Nevrologiia, neiropsihiatriia, psihosomatika*. 2015;7(2):75-9 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.07.2022

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

Особенности эндометриальной экспрессии FOX-белков (FOXA1 и FOXA2) у женщин репродуктивного возраста при различной толщине эндометрия

Н.В. Аганезова^{✉1}, С.С. Аганезов¹, К.Э. Гогичашвили¹, А.С. Артемьева², А.О. Ньюганен²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить экспрессию FOX-белков (FOXA1 и FOXA2) в эндометрии в период «окна имплантации» у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе при различной толщине эндометрия.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. В основную группу исследования включены пациентки с «тонким» эндометрием (<7 мм по данным ультразвукового исследования – УЗИ в преовуляторные дни; n=52), в группу сравнения – женщины с нормальной величиной М-эхо (≥7 мм по данным УЗИ; n=62; женщины обеих групп с нарушениями репродукции неясного генеза), в контрольную – 16 здоровых фертильных женщин. Через 6–8 дней после овуляции выполняли аспирационную биопсию эндометрия, а также венепункцию с получением образца периферической крови для определения уровней половых стероидов (эстрадиола – E₂ и прогестерона – P). Проводили сочетанное гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометриальных биоптатов.

Результаты. У всех женщин определены овуляторные значения прогестерона – P≥16,1 нмоль/л (6–8-й день после овуляции) и нормоэстрогенемия (E₂, пмоль/л) в крови. E₂/P являлось сходным во всех группах (p>0,05). У женщин с «тонким» эндометрием достоверно чаще (p<0,05) отмечали выраженную экспрессию FOXA1 при различных гормон-рецепторных характеристиках эндометрия (42%; n=22 из 52) в сравнении со здоровыми участницами (0%; n=0). На 6–8-й день после овуляции сниженная экспрессия FOXA2 в слизистой тела матки достоверно чаще определялась у женщин с «тонким» эндометрием (56%; n=29 из 52), чем при нормальной толщине эндометрия, как у женщин из группы сравнения, так и у здоровых женщин из группы контроля (p<0,05). При обобщенном анализе экспрессии FOX-белков в эндометрии на 6–8-й день после овуляции в целом выявлено, что у каждой 2-й (50%; n=57 из 114) женщины с нарушениями репродукции в анамнезе (при сниженном и нормальном показателе М-эхо) экспрессия протеомных маркеров отличалась от здоровых женщин. В случае «тонкого» эндометрия более чем у 2/3 пациенток (71%; n=37 из 52) выявлены различия эндометриальной экспрессии FOX-белков по сравнению с женщинами без отягощенного репродуктивного анамнеза.

Заключение. У большинства (71%) женщин с «тонким» эндометрием и репродуктивными дисфункциями в анамнезе экспрессия FOX-белков в эндометрии отличалась от контрольной группы. В целом, вероятно, отличные от показателей у здоровых женщин варианты эндометриальной экспрессии FOX-белков у пациенток с репродуктивными дисфункциями неясного генеза являются существенными предикторами репродуктивных неудач. В то же время такой изолированный показатель, как величина М-эхо<7 мм по данным УЗИ, не является абсолютным прогностическим маркером нарушений рецептивности эндометрия.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, рецепторы эстрогенов, рецепторы прогестерона, гипопластический эндометрий, FOX-белки, FOXA1, FOXA2, бесплодие, невынашивание беременности

Для цитирования: Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э., Артемьева А.С., Ньюганен А.О. Особенности эндометриальной экспрессии FOX-белков (FOXA1 и FOXA2) у женщин репродуктивного возраста при различной толщине эндометрия. Гинекология. 2023;25(3):328–336. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202358

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

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

Артемьева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием, рук. научной лаб. морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: oinochaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2948-397X; SPIN-код: 5760-5463

Ньюганен Анна Олеговна – врач-патологоанатом патологоанатомического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: annanyuganen@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2685-5093; SPIN-код: 2357-6059

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

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

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

Anna S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: oinochaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2948-397X; SPIN code: 5760-5463

Anna O. Nyuganen – Pathologist, Petrov National Medical Research Center of Oncology. E-mail: annanyuganen@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2685-5093; SPIN code: 2357-6059

Endometrial expression of FOX proteins (FOXA1 and FOXA2) in women of reproductive age with different endometrial thickness: prospective cohort comparative study

Natalia V. Aganezova^{✉1}, Sergey S. Aganezov¹, Ksenia E. Gogichashvili¹, Anna S. Artemyeva², Anna O. Nyuganen²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the expression of FOX proteins (FOXA1 and FOXA2) in the endometrium during the “implantation window” in women with a history of reproductive dysfunctions with different thickness of the endometrium.

Materials and methods. The prospective cohort comparative study was conducted. The main group included patients with “thin” endometrium (<7 mm according to ultrasound on preovulatory days; n=52), the comparison group consisted of women with normal endometrial thickness (≥7 mm according to ultrasound; n=62); women of both groups with reproductive dysfunctions of unknown reason), the control group included 16 healthy fertile women. Aspiration biopsy of the endometrium was performed on the 6–8 days after ovulation, as well as venipuncture to obtain a sample of peripheral blood to determine the levels of sex steroids (estradiol – E₂ and progesterone – P). A combined histological and immunohistochemical study of endometrial biopsies was performed.

Results. All women had ovulatory values of progesterone – P≥16.1 nmol/l (6–8 days after ovulation) and normoestrogenemia (E₂, pmol/l) in the blood. E₂/P was similar in all groups (p>0, 05). A pronounced expression of FOXA1 was noted in women with “thin” endometrium significantly more often (p<0.05) with various hormone-receptor characteristics of the endometrium (42% n=22 out of 52) compared with healthy participants (0%; n=0). Reduced FOXA2 expression in the uterine mucosa was significantly more often detected on 6–8 days after ovulation in women with “thin” endometrium (56% n=29 of 52) than in women with normal endometrial thickness, both in women from the comparison group and in healthy women from the control group (p<0.05). In a generalized analysis of the expression of FOX proteins in the endometrium on days 6–8 after ovulation, it was generally found that every second (50%; n=57 out of 114) women with a history of reproductive disorders (with a reduced and normal M-echo value) expression of proteomic markers differed from healthy women. In the case of “thin” endometrium, more than two thirds of patients (71%; n=37 out of 52) showed differences in endometrial expression of FOX proteins compared with women without a burdened reproductive history.

Conclusion. In the majority of women (71%) with a “thin” endometrium and a history of reproductive dysfunctions, the expression of FOX proteins in the endometrium differed from the control group. Overall, endometrial expression of FOX proteins, which is likely to be different from healthy women, in patients with reproductive dysfunctions of unknown origin is a significant predictor of reproductive failure. At the same time, such an isolated indicator as M-echo value <7 mm according to ultrasound data is not an absolute prognostic marker of endometrial receptivity disorders.

Keywords: endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors, hypoplastic endometrium, FOX proteins, FOXA1, FOXA2, infertility, miscarriage

For citation: Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE, Artemyeva AS, Nyuganen AO. Endometrial expression of FOX proteins (FOXA1 and FOXA2) in women of reproductive age with different endometrial thickness: prospective cohort comparative study. *Gynecology*. 2023;25(3):328–336. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202358

Введение

Среди репродуктивных проблем в современном мире значимое место занимают бесплодие и невынашивание беременности неясного генеза [1]. В Европейском руководстве «Привычная потеря беременности» (Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, 2023) указано, что досрочно прерывается каждая 5-я беременность [2]. В Российской Федерации частота репродуктивных дисфункций колеблется от 17 до 24% в разных регионах и не имеет тенденции к снижению [1]. Известно большое количество причин нарушений фертильности у женщин, однако наименее изученными остаются вопросы, связанные с эндометриальной дисфункцией [3, 4].

Все более пристальное внимание ученых уделяется проблеме недостаточной толщины эндометрия в период «окна имплантации». Считается, что при средней длительности менструального цикла 28–30 дней на 11–13-й день величина М-эхо должна быть больше или равна 7 мм. «Тонким», или гипопластическим, считается эндометрий, толщина которого в преовуляторные дни составляет <7 мм по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [5–7]. Остаются актуальными и крайне недостаточно изученными вопросы: является ли гипопластический эндометрий самостоятельным маркером нарушений репродуктивной функции у женщин? как соотносятся уменьшение толщины эндометрия и его рецептивность?

На 6–8-й дни после овуляции (д.п.о.) слизистая тела матки претерпевает изменения, необходимые для имплантации бластоцисты. В этот период эндометрий обладает наибольшей рецептивностью и создаются наилучшие условия для

имплантации плодного яйца [8–10]. В специальной литературе представлены результаты изучения механизмов гормон-рецепторных взаимодействий в эндометрии при его нормальной толщине [3, 10, 11]. Однако в доступной литературе практически нет информации о характеристиках рецептивности гипопластического эндометрия.

Для осуществления нормальных гормон-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки необходимы протеомные маркеры, такие как цитокины, факторы роста, интерлейкины (в том числе наиболее изученный маркер – лейкоингибирующий фактор – ЛИФ), а также пионер-факторы семейства FOX-белков, в частности FOXA1 и специфичный для эндометрия FOXA2 [12–14].

В литературе имеются данные, что FOXA1 связывается с определенным участком ядерной ДНК и обеспечивает связь ядерных эстрогеновых рецепторов (ER) с молекулой гормона, что важно для нормального гормон-рецепторного ответа [14, 15]. FOXA1 необходим для обеспечения оптимальной экспрессии примерно 50% генов, связанных с ER [15]. Исходя из известных данных о значении эстрогенов для обеспечения пролиферации эндометрия, предположительно, можно рассматривать FOXA1 как опосредованный значимый фактор, необходимый для пролиферации и дифференцировки слизистой оболочки матки, однако достоверных данных в литературе об этом нет. Можно также гипотетически полагать, что недостаточное количество FOXA1-белков и/или некорректная «работа» данного протеомного маркера могут иметь значение в случае недостаточной пролиферации и дифференцировки эндометрия. В доступной литературе

представлены данные об изучении FOXA1 в генезе рака молочной железы, рака простаты и органов желудочно-кишечного тракта [15, 16]. Так, опубликованы результаты исследования о положительной корреляции экспрессии FOXA1 с избыточной пролиферацией клеток люминального эпителия при раке молочной железы [15]. Возможно, имеет значение определенный необходимый уровень экспрессии FOXA1 для оптимальной (но не избыточной) активности пролиферативных процессов в эстроген-чувствительных тканях. Работ, в которых изучали значение FOXA1 для рецептивности слизистой тела матки, не представлено.

FOXA2 в свою очередь известен тем, что в эндометрии экспрессируется в маточных железах, в том числе регулируя экспрессию ЛИФ в эндометриальных железах, являясь специфичным для эндометрия белком [17, 18]. Данный протеомный маркер также участвует в пролиферации и дифференцировке слизистой оболочки тела матки. В экспериментальных исследованиях на мышах доказано, что при делеции в гене FOXA2 резко снижена экспрессия ЛИФ в эндометрии, и у таких мышей слизистая оболочка тела матки оказалась невосприимчива к бластоцисте [19, 20]. Эти исследования доказывают важную роль семейства FOX-белков для процессов имплантации плодного яйца, а также подтверждают взаимодействие FOXA2 и ЛИФ в слизистой оболочке матки. Однако такого рода данных о протеомных маркерах в гипопластическом эндометрии у женщин в литературе не найдено.

Причиной углубленного изучения образцов эндометрия у пациенток обычно являются неоднократные эпизоды репродуктивных неудач при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. В доступной литературе нет достаточных данных о рецептивности «тонкого» эндометрия, а также нет данных о роли протеомных маркеров в гипопластическом эндометрии у женщин в естественном менструальном цикле. Важным остается вопрос, является ли недостаточная величина М-эхо в преовуляторный период у женщин с нарушениями репродуктивной функции самостоятельным показателем к сочетанному гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям биоптатов эндометрия.

Цель исследования – оценить экспрессию протеомных маркеров FOXA1 и FOXA2 в эндометрии в период «окна имплантации» у женщин с нарушениями репродукции при нормальной толщине эндометрия и при «тонком» эндометрии (<7 мм по данным УЗИ) в сравнении со здоровыми женщинами.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное сравнительное исследование. В исследовании сформировано 3 группы участниц: основная группа (1-я; n=52) – женщины с «тонким» эндометрием, группа сравнения (2-я; n=62) – женщины с нормальным по толщине эндометрием (женщины обеих групп с невынашиванием беременности и бесплодием неясного генеза в анамнезе); контрольная группа (3-я; n=16) – здоровые фертильные женщины.

Для основной группы и группы сравнения установлены следующие критерии включения: репродуктивный возраст (20–40 лет); подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; нарушение репродуктивной функции неясного генеза в анамнезе; нормогонадотропное нормопролактинемическое состояние, эутиреоз; овуляторный менструальный цикл. Дополнительные критерии включения: для основной группы – величина М-эхо (по данным УЗИ) <7 мм на 11–13-й день менструального цикла – д.м.ц. (при его длительности 28–30 дней); для группы сравнения – нормальная толщина эндометрия (М-эхо ≥7 мм) в преовуляторный период по данным УЗИ.

Критерии включения в контрольную группу: возраст участниц 20–40 лет, наличие информированного согласия, отсутствие бесплодия и/или невынашивания беременности, воспалительных заболеваний гениталий и внутриматочных инструментальных вмешательств в анамнезе.

Критерии исключения для всех женщин: обострение соматической патологии (стадия декомпенсации или нестойкой ремиссии); системные аутоиммунные заболевания (за исключением аутоиммунного тиреоидита при эутиреозе); онкологические процессы в анамнезе и/или в настоящее время; гормон-продуцирующие опухоли в настоящем/прошлом; ожирение (индекс массы тела ≥30 кг/м²); наличие генетических маркеров наследственных тромбофилий; аномалии развития органов мочеполовой системы; эндометриоз; наличие инфекционно-воспалительного процесса урогенитального тракта в период инвазивного внутриматочного вмешательства; наличие миоматозных узлов диаметром 30 мм и более (в том числе наличие субмукозной миомы матки); прием препаратов половых гормонов менее чем за 3 мес до включения в исследование.

Местом проведения исследования стали клинические базы кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова».

С целью определения уровней гормонов в образцах периферической крови использованы иммуноферментный и хемилюминесцентный методы. Для последующего изучения уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови проводили венепункцию из локтевой вены на 2–3-й день д.м.ц.; для определения концентрации пролактина и тиреотропного гормона (ТТГ) – образец крови получали в любой д.м.ц. Для проведения гормонального обследования использовали следующие тест-системы: «АлкорБио», Россия (ФСГ, ЛГ, пролактин и ТТГ); Beckman Coulter, США (эстрадиол, прогестерон).

В двух менструальных циклах подряд и в менструальном цикле, в котором выполняли внутриматочное вмешательство, всем женщинам проводили УЗИ органов малого таза (мониторировали толщину эндометрия, рост фолликула и овуляцию). Нормальной толщиной эндометрия считали величину М-эхо ≥7 мм (по данным УЗИ на 11–13-й д.м.ц. при его длительности 28–30 дней) [5–7].

Через 6–8 д.п.о. всем пациенткам проводили вакуум-аспирационную биопсию эндометрия. В течение всего менструального цикла, когда выполняли внутриматочное инструментальное вмешательство, женщины использовали барьерный метод контрацепции (мужской презерватив). Получение образцов слизистой тела матки проводили на фоне нормобиоценоза урогенитального тракта у всех участниц. Для биопсии эндометрия использовали специальный урогенитальный зонд типа Pipelle (Jiangsu Suyun Medical Materials Co. Ltd., Китай).

В день проведения биопсии слизистой матки получали образец периферической крови для определения уровней эстрадиола (Е2) и прогестерона (Р).

Лабораторной базой для изучения эндометриальных биоптатов с помощью гистологического и иммуногистохимического (экспрессия ER и прогестероновых рецепторов – PR) методов стал ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова». С помощью гистопроцессора Leica ASP200 (Германия) из образцов эндометрия сформированы парафиновые блоки, с которых в дальнейшем при помощи микротомы (Microm HM340E, Thermo Scientific, США) выполняли срезы толщиной 3–5 мкм. В качестве красителей для проведения гистологического исследования использовали общепринятый эозин и гематоксилин.

Таблица 1. Содержание половых стероидных гормонов (Е₂, Р) в периферической крови в цикле биопсии эндометрия (6–8-й д.п.о.)**Table 1. Sex steroid hormone (E₂, P) levels in peripheral blood during the endometrial biopsy cycle (days 6–8 after ovulation) in study subjects**

Показатели, М±m	Группы			Референсные значения
	основная (М-эхо<7 мм; n=52)	группа сравнения (М-эхо≥7 мм; n=62)	контрольная (М-эхо≥7 мм; n=16)	
Е ₂ , пмоль/л	595,2±36,2	685,9±40,3	707,4±66,1	180–1070
Р, нмоль/л	47,7±3,4	44,2±2,6	39,1±4,9	16,1–59,1
Е ₂ /Р	14,2±0,9	15,9±1,3	19,9±1,8	

Примечание. Для сравнений всех показателей $p>0,05$.**Таблица 2. Характеристики эндометриальной экспрессии FOX-белков (6–8-й д.п.о.) в соотношении с толщиной эндометрия**
Table 2. Endometrial expression of FOX proteins (days 6–8 after ovulation) in relation to endometrial thickness in study subjects

Экспрессия FOX-белков	Группы			p
	основная (n=52), абс. (%)	группа срав- нения (n=62), абс. (%)	контроль- ная (n=16), абс. (%)	
Экспрессия FOXA1				
	n=52	n=62	n=15	$p_{1-2}=0,1$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,02$
Сниженная (0–1)	30 (58)	45 (72,5)	15 (100)	
Выраженная (2)	22 (42)	17 (27,5)	0 (0)	
Экспрессия FOXA2				
	n=52	n=62	n=15	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,0007$ $p_{2-3}=0,9$
Сниженная (0–1)	29 (56)	5 (8)	1 (6,7)	
Выраженная (2)	23 (44)	57 (92)	14 (93,3)	

Применяли иммуногистохимический метод с использованием полимерного EnVision-метода с помощью системы визуализации (DakoCytomation, Дания) для оценки экспрессии рецепторов половых стероидов в железах и в строме эндометрия. В качестве красителя использовали моноклональные мышиные антитела к ER (clone 1D5, RTU, DakoCytomation, Дания), моноклональные антитела к PR (clonePgr 636, RTU, DakoCytomation, Дания).

Для оценки выраженности экспрессии ER и PR в слизистой тела матки использовали микроскопический метод (микроскоп Leica DM200) и применяли формулу количественной оценки H-score (Histochemical Score): $H\text{-score} = 1 \times (\text{процент клеток со слабо окрашенными ядрами}) + 2 \times (\text{процент клеток с умеренно окрашенными ядрами}) + 3 \times (\text{процент клеток с сильно окрашенными ядрами})$. Возможный диапазон значений H-score – от 0 до 300 [3, 10].

Иммуногистохимическое исследование экспрессии FOX-белков проводили на базе патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». С использованием установки TMA Grand Master (3D Histech, Венгрия) из парафиновых блоков сформированы ТМА-матрицы (мультиблоки). Для окрашивания микропрепаратов использовали моноклональные кроличьи антитела anti-FOXA1 и anti-FOXA2 – с применением автоматизированной системы Ventana BenchMark ULTRA (Ventana, США). В установке Pannoramic 250 (3D Histech, Венгрия) полученные препараты эндометрия сканировали; цифровые изображения ТМА-матриц оценивали с использованием программного обеспечения Case Viewer 3D (Histech, Венгрия).

Для оценки выраженности экспрессии FOX-белков в слизистой оболочке тела матки использовали визуально-количественную шкалу. Оценку экспрессии протеомных маркеров проводили полуколичественно: 0 – отсутствие окрашивания, 1 – умеренное окрашивание, 2 – выраженное окрашивание. Для статистического анализа экспрессию FOXA1 и FOXA2 определяли как выраженную (выраженное окрашивание) или сниженную (умеренное окрашивание или его отсутствие).

Дизайн исследования утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №8 от 11.11. 2020).

Для обработки полученных результатов использовали программу Statistica portable v.13.5 (TIBCO Software Inc., США). Количественные показатели оценивали при помощи непараметрических (критерии Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни) методов. Количественные данные представлены в формате М±m. Качественные показатели оценивали двусторонним критерием Фишера. Для изучения статистических взаимосвязей между показателями использовали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст участниц всех групп не имел достоверных различий: $32,5 \pm 0,6$ года (1-я группа) vs $33,1 \pm 0,6$ года (2-я) vs $32,5 \pm 0,6$ года (3-я); все женщины от 20 до 40 лет ($p>0,05$). Средний возраст менархе у всех пациенток соответствовал среднепопуляционному, являлся сопоставимым и не имел достоверных различий ($p>0,05$). Длительность менструального цикла достоверно не различалась во всех группах: в основной группе – $31,0 \pm 0,6$ дня, в группе сравнения – $30,2 \pm 0,8$ дня, в группе контроля – $30,9 \pm 0,9$ дня ($p>0,05$).

Все женщины, включенные в исследование, имели нормальные значения уровней гипофизарных гормонов: ФСГ (МЕ/мл) – $8,3 \pm 0,3$ (I) vs $7,6 \pm 0,3$ (II) vs $6,2 \pm 0,5$ (III); ЛГ (мМЕ/мл) – $6,1 \pm 0,3$ (I) vs $5,3 \pm 0,3$ (II) vs $5,3 \pm 0,4$ (III); пролактин (мМЕ/мл) – $290,6 \pm 14,4$ (I) vs $286,8 \pm 18,2$ (II) vs $285,4 \pm 25,7$ (III); ТТГ (мМЕ/мл) – $1,3 \pm 0,1$ (I) vs $1,5 \pm 0,1$ (II) vs $1,5 \pm 0,3$ (III); для всех сравнений $p>0,05$. Овуляторный менструальный цикл и нормальный уровень эстрадиола выявлены у всех женщин. При сравнительном анализе Е2 и Р не выявлено достоверных различий (табл. 1).

На 6–8-й д.п.о. всем женщинам выполняли внутриматочное вмешательство (вакуум-аспирационную биопсию) для получения образцов эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями (экспрессия ER, PR, FOX-белков) биоптатов. В связи с недостаточным количеством субстрата в ТМА-матрицах у 1 женщины контрольной группы отсутствовала возможность оценить экспрессию FOXA1, а еще у 1 участницы этой же группы – экспрессию FOXA2.

Проводили сравнительный анализ характеристик экспрессии FOX-белков в эндометрии (рис. 1–4) в соотношении с толщиной слизистой оболочки тела матки.

Достоверно чаще определяли выраженную экспрессию FOXA1 у женщин с репродуктивными дисфункциями в целом, чем у здоровых женщин из группы контроля ($p<0,05$). Достоверных различий в экспрессии FOXA1 между женщинами с гипопластическим эндометрием из основной группы и женщинами с нормальной по толщине слизистой тела матки из группы сравнения не выявлено ($p>0,05$); табл. 2; см. рис. 1, 2.

В группе женщин с «тонким» эндометрием достоверно чаще выявляли сниженную экспрессию FOXA2, чем у женщин из группы сравнения с нормальной толщиной эндо-

Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование эндометриального образца: сниженная экспрессия FOXA1 в эндометрии (6–8-й д.п.о.), увеличение $\times 34,4$.

Fig. 1. Immunohistochemical examination of the endometrial specimen: decreased FOXA1 endometrial expression (days 6–8 after ovulation); $\times 34.4$ magnification.



Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование эндометриального образца: выраженная экспрессия FOXA1 в эндометрии (6–8-й д.п.о.), увеличение $\times 27,9$.

Fig. 2. Immunohistochemical examination of the endometrial specimen: high FOXA1 endometrial expression (days 6–8 after ovulation); $\times 27.9$ magnification.

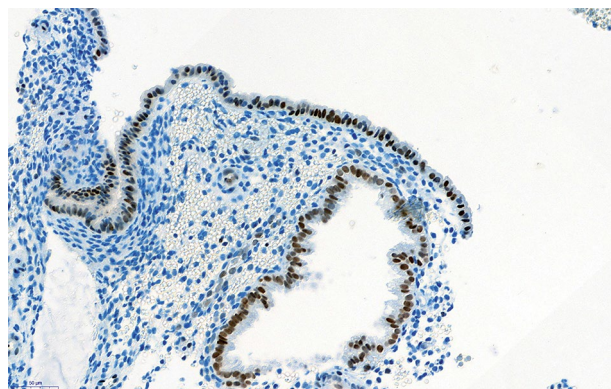


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование эндометриального образца: сниженная экспрессия FOXA2 в эндометрии (6–8-й д.п.о.), увеличение $\times 18,8$.

Fig. 3. Immunohistochemical examination of the endometrial specimen: decreased FOXA2 endometrial expression (days 6–8 after ovulation); $\times 18.8$ magnification

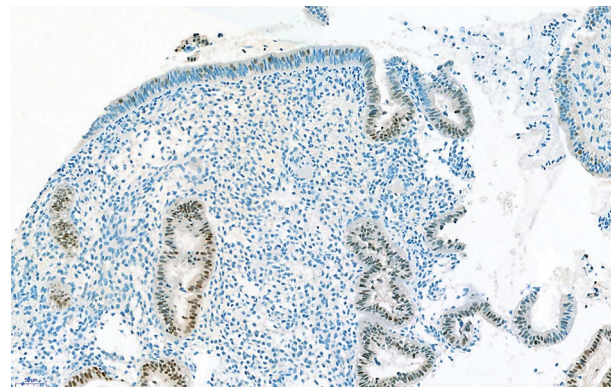
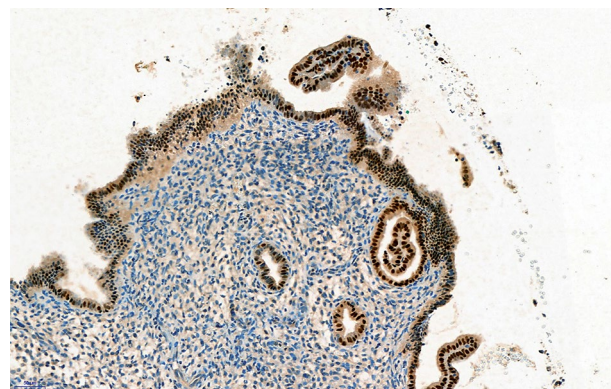


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование эндометриального образца: выраженная экспрессия FOXA2 в эндометрии (6–8-й д.п.о.), увеличение $\times 18,6$.

Fig. 4. Immunohistochemical examination of the endometrial specimen: pronounced FOXA2 endometrial expression (days 6–8 after ovulation); $\times 18.6$ magnification.



метрия и у здоровых женщин из группы контроля ($p < 0,05$); см. табл. 2; см. рис. 3, 4.

Все женщины контрольной группы имели полноценную секреторную трансформацию эндометрия при гистологическом исследовании. Сходные гистологические характеристики оказались у 25% женщин ($n = 13$ из 52) с «тонким» эндометрием и у 39% участниц из группы сравнения ($n = 24$ из 62). В остальных образцах слизистой тела матки от женщин основной группы и группы сравнения выявлены несоответствия гистологических характеристик эндометрия и дней менструального цикла [21].

Первым этапом иммуногистохимического исследования стала оценка эндометриальной экспрессии ER, PR. В образцах эндометрия от здоровых фертильных женщин отмечены следующие характеристики: низкая экспрессия ER, PR в железах, снижение ER в строме, высокая экспрессия PR в строме эндометрия, что определено как полноценный вариант гормон-рецепторных характеристик слизистой тела матки (иммунофенотип-1 – ИФТ-1) [22]. Такие же показатели экспрессии рецепторов половых стероидов имели 21%

участниц основной группы ($n = 11$ из 52) и 32% участниц из группы сравнения ($n = 20$ из 62). Соответственно, у 79% ($n = 41$) пациенток основной группы и у 68% ($n = 42$) пациенток сравнения варианты гормон-рецепторных характеристик эндометрия не соответствовали таковым у здоровых женщин контрольной группы (выявлены изолированная или сочетанная гиперэкспрессия стероидных рецепторов в железах и/или строме слизистой тела матки – ИФТ-2, 3, 4) [21, 22].

Второй этап иммуногистохимического исследования включал в себя оценку характеристик экспрессии FOX-белков в соотношении с вариантом гормон-рецепторного ответа в эндометрии.

Выраженная экспрессия FOXA1 достоверно чаще выявлялась у женщин с «тонким» эндометрием (42%; $n = 22$ из 52; независимо от варианта гормон-рецепторного ответа), чем у здоровых женщин из группы контроля (0%; $n = 0$; $p < 0,05$). Также достоверно чаще выраженная экспрессия FOXA1 выявлялась у женщин с гипопластическим эндометрием и ИФТ-2, 3, 4, чем у женщин группы сравнения с нормаль-

Таблица 3. Характеристики эндометриальной экспрессии FOX-белков (6–8-й д.п.о.) в соотношении с характеристиками гормон-рецепторного статуса эндометрия**Table 3. Endometrial expression of FOX proteins (days 6–8 after ovulation) in relation to endometrial hormone-receptor status in study subjects**

Экспрессия FOX-белков	Группы					p
	основная (n=52), абс. (%)		группа сравнения (n=62), абс. (%)		контрольная (n=16), абс. (%)	
	М-эхо<7 мм + ИФТ 1 (n=11)	М-эхо<7 мм + ИФТ 2, 3, 4 (n=41)	М-эхо≥7 мм + ИФТ 1 (n=20)	М-эхо≥7 мм + ИФТ 2, 3, 4 (n=42)	М-эхо≥7 мм + ИФТ 1 (n=16)	
	1	2	3	4	5	
Экспрессия FOXA1						
	n=11	n=41	n=20	n=42	n=15	
Сниженная (0–1)	8 (73)	22 (54)	17 (85)	28 (67)	15 (100)	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,4$ $p_{1-4}=0,7$ $p_{1-5}=0,03$ $p_{2-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,2$ $p_{2-5}=0,001$ $p_{3-4}=0,1$ $p_{3-5}=0,1$ $p_{4-5}=0,01$
Выраженная (2)	3 (27)	19 (46)	3 (15)	14 (33)	0 (0)	
Экспрессия FOXA2						
	n=11	n=41	n=20	n=42	n=15	
Сниженная (0–1)	6 (53)	23 (56)	1 (5)	4 (9,5)	1 (6,7)	$p_{1-2}=0,8$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{1-4}=6\times10^{-4}$ $p_{1-5}=0,006$ $p_{2-3}=1\times10^{-4}$ $p_{2-4}=1\times10^{-4}$ $p_{2-5}=0,001$ $p_{3-4}=0,5$ $p_{3-5}=0,8$ $p_{4-5}=0,7$
Выраженная (2)	5 (45)	18 (44)	19 (95)	38 (90,5)	14 (93,3)	

ным гормон-рецепторным ответом эндометрия ($p<0,05$). У женщин из группы сравнения с ИФТ-2, 3, 4 выраженная экспрессия FOXA1 выявлялась достоверно чаще, чем у женщин контрольной группы ($p<0,05$); табл. 3.

Число случаев сниженной экспрессии FOXA2 оказалось достоверно больше у женщин с «тонким» эндометрием при различных вариантах гормон-рецепторного ответа (56%; $n=29$ из 52), чем у женщин с нормальной толщиной эндометрия как из группы сравнения, так и из группы контроля ($p<0,05$); см. табл. 3.

В группе контроля ($n=16$) отмечено 100% эндометриальных образцов с полноценными для 6–8-го д.п.о. секреторными преобразованиями слизистой тела матки и рецепторными характеристиками эндометрия, соответствующих ИФТ-1 [22]. В основной группе и группе сравнения в ряде случаев выявлены несоответствия показателей экспрессии рецепторов половых стероидов и заключения гистологического исследования [21]. Для более подробного изучения характеристик экспрессии FOX-белков в эндометрии участницы исследования разделены на подгруппы в зависимости от гистологических характеристик слизистой оболочки матки и варианта гормон-рецепторных характеристик эндометрия.

Число случаев с выраженной экспрессией FOXA1 в слизистой тела матки достоверно больше оказалось у женщин с гипопластическим эндометрием (42%; $n=22$ из 52) при различных сочетаниях вариантов секреторной трансформации эндометрия и экспрессии ER, PR в слизистой тела матки, чем у здоровых женщин из группы контроля (0%; $n=0$; $p<0,05$). Также выраженная экспрессия FOXA1 чаще выявлялась у женщин с «тонким» эндометрием, чем у некоторых подгрупп женщин с нормальной толщиной эндометрия из группы сравнения (табл. 4). В группе женщин с

репродуктивными дисфункциями и нормальной толщиной эндометрия (при соответствии экспрессии ER, PR и гистологических характеристик эндометрия) чаще определяли выраженную экспрессию FOXA1, чем у здоровых фертильных женщин контрольной группы ($p<0,05$); см. табл. 4.

Сниженная экспрессия FOXA2 достоверно чаще выявлялась у женщин с «тонким» эндометрием (56%; $n=29$ из 52; независимо от варианта гормон-рецепторных характеристик и фазовой трансформации эндометрия), чем у всех женщин группы сравнения и группы контроля (при нормальной толщине слизистой оболочки тела матки); $p<0,05$ (см. табл. 4).

В основной группе и группе сравнения проведен обобщенный анализ числа случаев с эндометриальной экспрессией FOX-белков (6–8-й д.п.о.), отличной от здоровых женщин без отягощенного репродуктивного анамнеза (выраженная экспрессия FOXA1, сниженная экспрессия FOXA2 или их сочетание). Отличающиеся от группы контроля характеристики экспрессии FOX-белков выявлены у 71% ($n=37$ из 52) пациенток с «тонким» эндометрием и у 35,5% ($n=22$ из 62) женщин с нормальным по толщине эндометрием из группы сравнения. В целом у каждой 2-й (50%; $n=57$ из 114) женщины с репродуктивными дисфункциями в анамнезе имела место отличная от здоровых фертильных женщин эндометриальная экспрессия FOX-белков.

Обсуждение

В литературе представлено множество данных о том, что недостаточная толщина эндометрия в преовуляторные дни может быть прогностическим маркером репродуктивных нарушений [4]. «Тонким» считается эндометрий, величина которого на 11–13-й д.м.ц. (при его длительности 28–30 дней) по данным УЗИ составляет менее 7 мм [5–7]. Одна-

Таблица 4. Характеристики эндометриальной экспрессии FOX-белков (6–8-й д.п.о.) в соотношении с вариантами гормон-рецепторного статуса эндометрия и гистологическими характеристиками**Table 4. Endometrial expression of FOX proteins (days 6–8 after ovulation) in relation to endometrial hormone-receptor status variants and histological characteristics in study subjects**

Экспрессия FOX-белков	Группы								
	основная (n=52), абс. (%)				группа сравнения (n=62), абс. (%)				контрольная (n=16), абс. (%)
	М-эхо<7 мм + ИФТ 1 + полноцен. (n=10)	М-эхо<7 мм + ИФТ 2,3,4 + неполноцен. (n=38)	М-эхо<7 мм + ИФТ 1 + неполно- цен. (n=1)	М-эхо<7 мм + ИФТ 2,3,4 + полноцен. (n=3)	М-эхо≥7 мм + ИФТ 1 + полноцен. (n=16)	М-эхо≥7 мм + ИФТ 2,3,4 + неполно- цен. (n=34)	М-эхо≥7 мм + ИФТ 1 + неполно- цен. (n=4)	М-эхо≥7 мм + ИФТ 2,3,4 + полноцен. (n=8)	М-эхо≥7 мм + ИФТ 1 + полно- цен. (n=16)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Экспрессия FOXA1									
	n=10	n=38	n=1	n=3	n=16	n=34	n=4	n=8	n=15
Сниженная (0–1)	6 (60)	22 (58)	0 (0)	2 (67)	10 (62,5)	23 (68)	4 (100)	8 (100)	15 (100)
Выраженная (2)	4 (40)	16 (42)	1 (100)	1 (33)	6 (37,5)	11 (32)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
p	$p_{1-2}=0,9; p_{1-3}=0,2; p_{1-4}=0,8; p_{1-5}=0,9; p_{1-6}=0,6; p_{1-7}=0,1; p_{1-8}=0,04; p_{1-9}=0,007; p_{2-3}=0,2; p_{2-4}=0,8; p_{2-5}=0,7; p_{2-6}=0,4; p_{2-7}=0,1; p_{2-8}=0,02; p_{2-9}=0,003; p_{3-4}=0,2; p_{3-5}=0,2; p_{3-6}=0,2; p_{3-7}=0,02; p_{3-8}=0,003; p_{3-9}=2 \times 10^{-7}; p_{4-5}=0,9; p_{4-6}=0,9; p_{4-7}=0,2; p_{4-8}=0,09; p_{4-9}=0,02; p_{5-6}=0,7; p_{5-7}=0,1; p_{5-8}=0,04; p_{5-9}=0,008; p_{6-7}=0,2; p_{6-8}=0,06; p_{6-9}=0,01; p_{7-8}=1,0; p_{7-9}=1,0; p_{8-9}=1,0$								
Экспрессия FOXA2									
n	n=10	n=38	n=1	n=3	n=16	n=34	n=4	n=8	n=15
Сниженная (0–1)	7 (70)	19 (50)	0 (0)	3 (100)	2 (12,5)	2 (6)	0 (0)	1 (12,5)	1 (6,7)
Выраженная (2)	3 (30)	19 (50)	1 (100)	0 (0)	14 (87,5)	32 (94)	4 (100)	7 (87,5)	14 (93,3)
p	$p_{1-2}=0,2; p_{1-3}=0,2; p_{1-4}=0,3; p_{1-5}=0,003; p_{1-6}=1 \times 10^{-6}; p_{1-7}=0,01; p_{1-8}=0,01; p_{1-9}=0,0009; p_{2-3}=0,04; p_{2-4}=0,1; p_{2-5}=0,01; p_{2-6}=1 \times 10^{-5}; p_{2-7}=0,04; p_{2-8}=0,04; p_{2-9}=0,003; p_{3-4}=0,03; p_{3-5}=0,7; p_{3-6}=0,8; p_{3-7}=1,0; p_{3-8}=0,7; p_{3-9}=0,8; p_{4-5}=0,002; p_{4-6}=1 \times 10^{-6}; p_{4-7}=0,008; p_{4-8}=0,007; p_{4-9}=0,0004; p_{5-6}=0,4; p_{5-7}=0,4; p_{5-8}=1,0; p_{5-9}=0,6; p_{6-7}=0,6; p_{6-8}=0,5; p_{6-9}=0,9; p_{7-8}=0,5; p_{7-9}=0,6; p_{8-9}=0,6$								

ко в литературе описаны клинические случаи наступления беременности в естественном цикле зачатия у женщин при толщине эндометрия менее 7 мм, и даже при величине М-эхо 4–5 мм [23, 24]. Данная информация позволяет предположить, что толщина эндометрия по результатам УЗИ, по всей вероятности, не является единственным маркером прогнозирования возможности реализации репродуктивной функции у женщин.

Известно, что для успешной имплантации бластоцисты необходимы адекватные рецептивные свойства эндометрия [8–10]. Считается, что в период «окна имплантации» эндометрий обладает наибольшей рецептивностью, когда происходит полноценная реализация эффектов половых стероидов с точки зрения обеспечения оптимальной фазовой трансформации эндометрия, а также достаточная экспрессия в нем протеомных маркеров [11, 12]. Однако в доступной литературе нами не обнаружено данных о рецептивности «тонкого» эндометрия в естественном менструальном цикле.

В литературе описано влияние FOX-белков на ядерные рецепторы половых стероидов, в том числе в эндометрии, что позволяет предположить их непосредственное участие в реализации рецептивности слизистой тела матки [14, 15].

FOXA1 взаимодействует с определенным участком ДНК и реализует связь эстрогеновых ядерных рецепторов с молекулой гормона. Наиболее часто FOXA1 исследуют как маркер в генезе онкологических процессов в органах желудочно-кишечного тракта, простате и молочной железе, однако можно предположить, что FOXA1 участвует в процессах пролиферации и дифференцировки эндометрия [14, 16]. Не исключено, что недостаточное количество и/или некорректная «работа» данного протеомного маркера могут приводить к нарушению пролиферации эндометрия в первой половине менструального цикла.

FOXA2 – это специфический для эндометрия протеомный маркер, который так же, как и FOXA1, участвует в пролиферации и дифференцировке слизистой тела матки. В эндо-

метрии FOXA2 действует взаимозависимо с ЛИФ, регулируя его экспрессию и участвуя в подготовке эндометрия к возможной имплантации бластоцисты. В доступной литературе описаны эксперименты неудачного оплодотворения мышей с делецией в гене FOXA2 и сниженной экспрессией ЛИФ, что доказывает важную роль данных протеомных маркеров для успешного наступления беременности [17, 19, 20].

Углубленное исследование образцов эндометрия, сочетающее гистологический и иммуногистохимический методы, позволило нам более детально изучить эндометриальную экспрессию FOX-белков при различных гормон-рецепторных взаимодействиях в эндометрии с полноценной/неполноценной фазовой эндометриальной трансформацией, а также при различной толщине слизистой оболочки матки.

Нами проведен сравнительный анализ экспрессии белков FOXA1 и FOXA2 в эндометрии при различной величине М-эхо у женщин с репродуктивными нарушениями неясного генеза в анамнезе и у здоровых фертильных женщин; также проведен углубленный анализ при делении участниц исследования на подгруппы при различных вариантах секреторной трансформации эндометрия и гормон-рецепторных характеристик слизистой тела матки в соотношении с величиной М-эхо.

Исследование проведено при сходных уровнях половых стероидов в крови (все участницы имели овуляторные значения прогестерона и нормоэстрогемии) без достоверных различий у женщин с репродуктивными дисфункциями в анамнезе при различной толщине эндометрия и у здоровых женщин.

Мы выявили, что в целом у женщин с репродуктивными дисфункциями чаще встречаются характеристики экспрессии FOX-белков, отличные от здоровых фертильных женщин, что подтверждает важность этой группы протеомных маркеров для успешного наступления беременности.

Получение образцов эндометрия для последующего иммуногистохимического исследования проводилось на

6–8-й д.п.о., в период предполагаемого «окна имплантации». Нами выявлена сниженная эндометриальная экспрессия FOXA1 у 100% здоровых женщин контрольной группы. Данные результаты позволяют полагать, что в фазу средней секреции в эндометрии в норме имеет место сниженная экспрессия FOXA1 на фоне преобладающего действия прогестерона, который тормозит экспрессию ER в железах и строме эндометрия и в целом процессы пролиферации слизистой оболочки матки. По-видимому, наибольшая экспрессия FOXA1 должна определяться в пролиферативную фазу трансформации эндометрия, когда обеспечивается максимально интенсивный процесс взаимодействия молекул эстрадиола с гормон-ответным участком эстрогеновых ядерных рецепторов. FOXA1 способствует деконденсации хроматина в соответствующих последовательностях ДНК, что создает условия для максимально эффективного взаимодействия эстрадиола с ядерными рецепторами [14, 15], запуска активных процессов транскрипции ядерной ДНК и в конечном итоге образования специфических белков, необходимых для пролиферации эндометрия.

В дизайне нашего исследования не предусмотрено изучение образцов эндометрия в I фазу менструального цикла. Исходя из описанных в литературе данных о роли FOXA1-белка для пролиферации эндометрия, есть основание предполагать снижение экспрессии FOXA1 в пролиферативную фазу «эндометриального» цикла у женщин с «тонким» эндометрием.

В секреторную фазу менструального цикла, когда процессы пролиферации тормозятся, значение FOXA1, вероятно, снижается, в связи с чем у здоровых женщин экспрессия данного протеомного маркера снижена. В настоящее время нет очевидно доказанных фактов, объясняющих полученные нами результаты. Однако в единичном исследовании у женщин с раком эндометрия выявлена выраженная экспрессия FOXA1 в слизистой тела матки [25]. Возможно, снижение экспрессии FOXA1 в фазу секреции «эндометриального» цикла является регуляторным механизмом, препятствующим избыточной пролиферации эндометрия.

В то же время закономерно возникает вопрос – почему у части женщин с «тонким» эндометрием в среднюю фазу секреции экспрессия FOXA1 выраженная? Возможно, это связано с десинхронизацией динамики экспрессии FOXA1 и фазовой трансформации эндометрия в ряде случаев. Не исключено, что в фазу пролиферации у женщин с «тонким» эндометрием экспрессия FOXA1 недостаточна, что приводит в итоге к формированию гипопластического эндометрия как проявления недостаточного эстрогенового эффекта в слизистой тела матки при нормоэстрогемии в крови. Полагаем, что у части женщин запоздавшая увеличенная экспрессия FOXA1 в среднюю секреторную фазу трансформации эндометрия (как это выявлено в 42% образцов слизистой тела матки у женщин основной группы с «тонким» эндометрием в нашем исследовании) не может компенсировать недостаточную пролиферацию в I фазу менструального цикла в связи с противодействующими эффектами прогестерона при овуляторном менструальном цикле.

Еще одним фактором нарушений реализации репродуктивной функции у женщин является снижение экспрессии FOXA2 в секреторную фазу трансформации эндометрия. FOXA2 считается более специфичным протеомным маркером для обеспечения рецептивности эндометрия, эффекты которого взаимосвязаны с ЛИФ [17, 18]. Снижение экспрессии FOXA2 в период «окна имплантации» уменьшает шансы на имплантацию плодного яйца. В нашем исследовании мы получили результаты, что сниженная экспрессия FOXA2 чаще встречается у женщин с гипопластическим эндометрием, чем у здоровых фертильных женщин и у женщин с

нарушениями репродуктивной функции при нормальной толщине эндометрия. Это еще раз доказывает, что FOXA2 может быть важным маркером в процессах пролиферации слизистой оболочки матки, а также позволяет предположить важную роль именно FOXA2 в эндометрии и процессах имплантации и развития плодного яйца.

В данном исследовании мы получили результаты, что у каждой второй женщины с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе (50%; n=57 из 114) выявлена эндометриальная экспрессия FOX-белков (на 6–8-й д.п.о.), отличная от здоровых женщин из группы контроля; среди пациенток с «тонким» эндометрием таких случаев выявлено более чем 2/3 (71%; n=37 из 52). В прошлых наших исследованиях мы получили результаты, что каждая 5-я женщина с «тонким» эндометрием и нарушениями репродуктивной функции в анамнезе имела сходные со здоровыми женщинами варианты гормон-рецепторных взаимодействий в слизистой тела матки [21]. Примерно у такого же числа женщин с «тонким» эндометрием экспрессия FOX-белков в слизистой тела матки сопоставима со здоровыми женщинами. Подобные результаты косвенно согласуются с немногочисленными литературными наблюдениями успешной имплантации бластоцисты у женщин с величиной М-эхо менее 7 мм [23, 24].

В целом результаты данной работы подтвердили наши предыдущие выводы о том, что наиболее важной характеристикой эндометрия является его рецептивность, а не отдельно взятая величина М-эхо [21, 23]. Именно наличие нарушений репродуктивной функции неясного генеза в анамнезе является показанием к проведению комплексного гистологического и иммуногистохимического исследований эндометрия с изучением экспрессии протеомных маркеров. Такой изолированный ультразвуковой показатель, как «тонкий» эндометрий, без соответствующего анамнеза не является абсолютным показанием для изучения его биоптатов.

Заключение

«Тонкий» эндометрий (<7 мм на 11–13-й д.м.ц. по данным УЗИ при его длительности 28–30 дней) не является единственным предиктором нарушений репродуктивной функции у женщин. У большинства пациенток при «тонком» эндометрии (71%; n=37 из 52) экспрессия FOX-белков отличается от показателей здоровых фертильных женщин.

Комплексное исследование эндометрия на разных уровнях рецептивности (гистологический и протеомный) позволяет оценить основные характеристики рецептивности «тонкого» эндометрия при анамнезе репродуктивных неудач неясного генеза.

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 «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» (протокол №8 от 11.11.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Mechnikov North-Western State Medical University (protocol №8 dated 11.11.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Благодарность. Коллектив авторов выражает благодарность к.м.н. В.Н. Эллиниди (на момент проведения данного исследования – заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «ВЦЭРМ А.М. Никитова») за методологическую помощь и исследование эндометриальных биоптатов при проведении данного исследования.

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

Литература/References

1. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: МЗ РФ, 2021 [Zhenskoe besplodiye (sovmennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya). Moscow: MZ RF, 2021 (in Russian)].
2. Recurrent pregnancy loss. ESHRE early Pregnancy Guideline Development Group Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2023.
3. Пономаренко К.Ю. Характеристика гормон-рецепторного аппарата эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2018 [Ponomarenko K.Yu. Kharakteristika gormon-retseptornogo apparata endometrii u zhenshchin s narusheniyami reproduktivnoi funktsii: dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2018 (in Russian)].
4. Попова М.В., Луцки В.В., Рыкова Д.В., и др. Тонкий эндометрий как причина репродуктивных потерь и неудачных попыток ЭКО (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи*. 2020;25(1) [Popova MV, Lutsik VV, Rykova DV, et al. Tonkii endometrii kak prichina reproduktivnykh poter' i neudachnykh popytok EKO (obzor literatury). *Mediko-sotsial'nyie problemy sem'i*. 2020;25(1) (in Russian)].
5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Тайны репродуктивных неудач: «тонкий» эндометрий. *Оперативная гинекология*. 2018;2(35):7-17 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Tainy reproduktivnykh neudach: "tonkii" endometrii. *Operativnaya ginekologiya*. 2018;2(35):7-17 (in Russian)].
6. Zhang J, Sun Y, Xu Y, et al. Effect of endometrium thickness on clinical outcomes in luteal phase short-acting GnRH-a long protocol and GnRH-Ant protocol. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:578783. DOI:10.3389/fendo.2021.578783
7. Mouhayar Y, Fransiak JM, Sharara FI. Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):607-11. DOI:10.1007/s10815-019-01407-y
8. Fox C, Morin S, Jeong J-W, et al. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2016;105(4):873-84. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.02.018
9. Richard J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111:609-10. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.02.029

10. Кузьмина А.В. Характеристика протеомного уровня рецептивности эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2020 [Kuz'mina AV. Kharakteristika proteomnogo urovnya retseptivnosti endometrii u zhenshchin s narusheniyami reproduktivnoi funktsii: dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2020 (in Russian)].
11. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Есарева А.В. Проблемы коммуникации эмбриона и эндометрия: маркеры нарушений и механизмы влияния. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):29-36 [Melkozzerova OA, Bashmakova NV, Esareva AV. Problems of embryo/endometrium communication: Markers of dysfunction and mechanisms of action. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):29-36 (in Russian)].
12. Шарфи Ю.Ж. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(4):88-93 [Sharfi YuZh. Tsitokiny i faktory rosta kak markery implantatsionnoi sposobnosti endometrii v tsiklakh ekstrakorporalnogo oplodotvorenii (EKO). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2013;62(4):88-93 (in Russian)].
13. Левиашвили М.М., Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Коган Е.А. Лейкемия-ингибирующий фактор и рецептивность эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2012;3:17-21 [Leviashvili MM, Mishieva NG, Nazarenko TA, Kogan EA. Leukemia inhibitory factor and endometrial receptivity. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2012;3:17-21 (in Russian)].
14. Fu X, Pereira R, De Angelis C, et al. FOXA1 upregulation promotes enhancer and transcriptional reprogramming in endocrine-resistant breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:26823-34. DOI:10.1073/pnas.1911584116
15. Thorat MA, Marchio C, Morimiya A, et al. Forkhead box A1 expression in breast cancer is associated with luminal subtype and good prognosis. *J Clin Pathol*. 2008;61(3):327-32. DOI:10.1136/jcp.2007.052431
16. Yang YA, Yu J. Current perspectives on FOXA1 regulation of androgen receptor signaling and prostate cancer. *Genes Dis*. 2015;2(2):144-51. DOI:10.1016/j.gendis.2015.01.003
17. Kelleher AM, Peng W, Pru JK, et al. Forkhead box a2 (FOXA2) is essential for uterine function and fertility. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:1018-26. DOI:10.1073/pnas.1618433114
18. Kelleher A, Behura S, Burns G, et al. Integrative analysis of the forkhead box A2 (FOXA2) cistrome for the human endometrium. *FASEB J*. 2019;33(7):8543-54. DOI:10.1096/fj.201900013R
19. Cha J, Dey SK. Hunting for Fox(A2): Dual roles in female fertility. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;6:1226-8. DOI:10.1073/pnas.1620648114
20. Jeong JW, Kwak I, Lee KY, et al. Foxa2 is essential for mouse endometrial gland development and fertility. *Biol Reprod*. 2010;83(3):396-403. DOI:10.1095/biolreprod.109.083154
21. Аганезова Н.В., Аганезов С.С., Гогичашвили К.Э. Характеристики рецептивности эндометрия у женщин с различной толщиной эндометрия. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(2):108-21 [Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108-21 (in Russian)].
22. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Пономаренко К.Ю., и др. Особенности гормон-рецепторного взаимодействия в эндометрии при овуляторном менструальном цикле у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;20(2):63-7 [Aganezov SS, Ellinidi VN, Ponomarenko K.Yu, et al. Osobennosti gormon-retseptornogo vzaimodeystviia v endometrii pri ovuliatornom menstrual'nom tsikle u zhenshchin s narusheniyami reproduktivnoi funktsii. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2018;20(2):63-7 (in Russian)].
23. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Human Reprod*. 1998;13(6):1550-2. DOI:10.1093/humrep/13.6.1550
24. Check JH, Dietterich C, Check ML, Katz Y. Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(2-3):93-4.
25. Qiu M, Bao W, Wang J, et al. FOXA1 promotes tumor cell proliferation through AR involving the Notch pathway in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:78. DOI:10.1186/1471-2407-14-78

Статья поступила в редакцию /

The article received: 10.03.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Роль сигнального пути антимюллера гормона/рецептора антимюллера гормона II типа в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом

Н.А. Чекенева¹, Н.А. Буралкина^{✉2}, А.В. Асатурова², В.Д. Чупрынин²

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

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

Аннотация

Цель. Проанализировать профиль антимюллера гормона (АМГ) и уровень экспрессии трансмембранного рецептора АМГ II типа (AMHRII) в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ).

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ экспрессии AMHRII в эпителиальных и стромальных клетках образцов эутопического и эктопического эндометрия и уровня сывороточного АМГ у пациенток репродуктивного возраста с ГИЭ (n=50) и трубно-перитонеальным бесплодием (n=9).

Результаты. Экспрессия AMHRII в стромальных клетках эутопического эндометрия пациенток с ГИЭ оказалась значимо выше по сравнению с железистыми клетками во всех группах исследования ($p<0,5$). Обнаружено, что экспрессия AMHRII значимо выше в железистых клетках эутопического эндометрия по сравнению с эктопическим эндометрием очагов брюшины малого таза в группе пациенток с ГИЭ и составляет $1,60\pm0,77$ и $1,09\pm0,68$ балла соответственно ($p=0,001$). Заключение. Ингибирующее влияние АМГ на процессы клеточной пролиферации и доказанная экспрессия AMHRII эутопическими и эктопическими эндометриодными клетками может указывать на роль АМГ в патогенезе эндометриоза и эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, AMHRII, эутопический эндометрий, глубокий эндометриоз, бесплодие

Для цитирования: Чекенева Н.А., Буралкина Н.А., Асатурова А.В., Чупрынин В.Д. Роль сигнального пути антимюллера гормона/рецептора антимюллера гормона II типа в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом. Гинекология. 2023;25(3):337–340. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202332

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of the anti-Müllerian hormone/anti-Müllerian hormone receptor type II signaling pathway in the eutopic and ectopic endometrium in patients with deep endometriosis: A cross-sectional study

Natalya A. Chekeneva¹, Natalya A. Buralkina^{✉2}, Aleksandra V. Asaturova², Vladimir D. Chuprynin²

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

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

Abstract

Aim. To analyze the profile of anti-Müllerian hormone (AMH) and the expression level of the transmembrane AMH receptor type II (AMHRII) in the eutopic and ectopic endometrium of patients with deep infiltrative endometriosis (DIE).

Materials and methods. A comparative analysis of AMHRII expression in epithelial and stromal cells of eutopic and ectopic endometrial samples and the level of serum AMH in patients of reproductive age with DIE (n=50) and tuboperitoneal infertility (n=9) was performed.

Results. AMHRII expression in eutopic endometrial stromal cells of DIE patients was significantly higher compared to glandular cells in all study groups ($p<0.5$). AMHRII expression was found to be significantly higher in glandular cells of the eutopic endometrium compared to the ectopic endometrium of pelvic peritoneal foci in DIE patients: 1.60 ± 0.77 and 1.09 ± 0.68 points, respectively ($p=0.001$).

Conclusion. The inhibitory effect of AMH on cell proliferation and the proven expression of AMHRII by eutopic and ectopic endometrioid cells may indicate the role of AMH in the pathogenesis of endometriosis and endometriosis-associated infertility.

Keywords: anti-Müllerian hormone, AMHRII, eutopic endometrium, deep endometriosis, infertility

For citation: Chekeneva NA, Buralkina NA, Asaturova AV, Chuprynin VD. The role of the anti-Müllerian hormone/anti-Müllerian hormone receptor type II signaling pathway in the eutopic and ectopic endometrium in patients with deep endometriosis: A cross-sectional study. Gynecology. 2023;25(3):337–340. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202332

Информация об авторах / Information about the authors

✉Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5109-6725

✉Natalya A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: natalyaburalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5109-6725

Введение

Эндометриоз – хронический патологический процесс, характеризующийся наличием железистого и стромально-го компонентов эндометрия за пределами полости матки. В ряде исследований продемонстрировано, что одной из возможных причин развития эндометриоза являются эмбриологические нарушения во время органогенеза женской половой системы и дифференцировки мюллерова протока [1].

Антимюллеров гормон – АМГ (антимюллеровская субстанция) является гомодимерным гликопротеином, членом суперсемейства трансформирующего фактора роста β . Функция АМГ в женском организме в течение долгого времени оставалась неизвестной. В пренатальный период начиная с 32-й недели беременности клетки гранулы яичника у плода женского пола начинают секретировать АМГ [2]. Наиболее изученной функцией АМГ является его участие в фолликулогенезе. Сывороточный уровень АМГ считается наиболее чувствительным маркером для оценки овариального резерва и важнейшим показателем старения женской репродуктивной системы [3].

Трансмембранный рецептор АМГ II типа (AMHRII) обладает уникальной специфичностью к АМГ. Согласно недавнему проведенному исследованию обнаружено, что рецепторы AMHRII экспрессируются в эндометрии [4, 5]. Основываясь на способности АМГ индуцировать апоптоз в эмбриональной ткани мюллеровых протоков, мы предположили, что АМГ может вызывать ингибирование пролиферации и усиление апоптоза эндометриальных клеток при эндометриозе. Исходя из этого, мы решили проанализировать уровень экспрессии AMHRII в эпителиальных и стромальных клетках образцов эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ).

Материалы и методы

Сравнительный анализ экспрессии AMHRII проведен на хирургических образцах эутопического и эктопического (очаги эндометриоза брюшины, инфильтрат толстой кишки) эндометрия пациенток, проходивших стационарное лечение по поводу глубокого эндометриоза ($n=50$), в период с 2017 по 2020 г. в хирургическом отделении отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Группу контроля составили образцы эутопического эндометрия ($n=9$) пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и хирургически подтвержденным отсутствием эндометриоза.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия на исследование и оперативное лечение, репродуктивный возраст (от 18 до 40 лет), отсутствие инфекционных и злокачественных заболеваний, гистологически подтвержденный эндометриоз (основная группа),

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток
Table 1. Clinical presentation and medical history of patients

Показатели	ГИЭ (основная группа)	Трубно-перитонеальное бесплодие (контрольная группа)	P
	(n=50)	(n=9)	
Возраст, лет	30,93 $\pm$ 5,14	33,67 $\pm$ 4,97	0,08
Бесплодие в анамнезе, абс. (%)	16 (32)	9 (100)	<0,001*
АМГ сыворотки крови, нг/мл	4,37 $\pm$ 4,91	4,11 $\pm$ 3,70	0,46

Примечание. Расчет статистических различий в группах исследования проводился с помощью U-критерия Манна–Уитни и χ^2 .

трубно-перитонеальное бесплодие и отсутствие эндометриоза (группа контроля).

Всем пациентам производилось гистологическое исследование макропрепаратов, полученных в ходе оперативного лечения. Определение экспрессии AMHRII проводилось с помощью иммуногистохимического исследования с применением моноклональных антител Anti-AMG antibody (ab153915), разведение 1:500, и AMHRII-ab 64762, разведение 1:100. Оценка экспрессии проводилась с использованием полуколичественной системы с оценкой интенсивности экспрессии в баллах (0 баллов – отсутствие экспрессии, 1 балл – слабая экспрессия, 2 балла – умеренная экспрессия, 3 балла – выраженная экспрессия). С целью определения концентрации АМГ в сыворотке крови использовался радиоиммунологический метод (тест-системы Hoffmann La Roche, Ltd., Швейцария). Статистический анализ данных произведен с помощью программ Microsoft Excel, GraphPad Prism. Статистические различия между группами считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Проведенный сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациенток с ГИЭ и группы контроля показал отсутствие значимых возрастных различий между группами исследования. У 32% пациенток основной группы наблюдались жалобы на отсутствие наступления беременности, при этом лишь у 28% пациенток с ГИЭ отмечены беременности в анамнезе. По результатам хирургического лечения эндометриоз I–II степени согласно классификации rASRM отмечен у 40% пациенток основной группы, III–IV степени – у 60% пациенток. Всем пациенткам контроль-

Чекенева Наталья Александровна – врач – акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики лечебно-диагностического отделения клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: 4ekeneva@gmail.com; ORCID: 0009-0008-6645-6648

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

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отделением отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2997-9019

Natalya A. Chekeneva – Obstetrician-Gynecologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: 4ekeneva@gmail.com; ORCID: 0009-0008-6645-6648

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

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_chuprynin@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-2997-9019

Рис. 1. Экспрессия AMHR II в железистых и стромальных клетках эутопического эндометрия у пациенток с ГИЭ (* $p=0,0001$, Манна–Уитни тест).

Fig. 1. Anti-Müllerian hormone type II (AMHR II) expression in glandular and stromal eutopic endometrial cells in patients with deep infiltrative endometriosis – DIE (* $p=0.0001$, Mann–Whitney test).

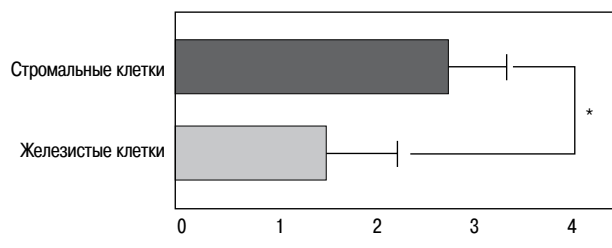
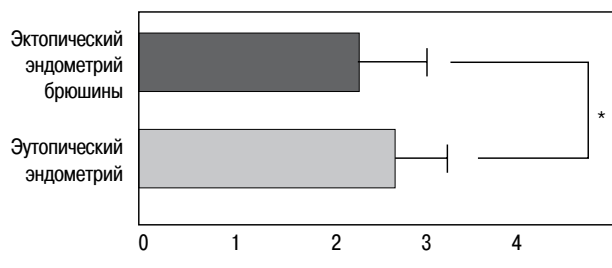


Рис. 2. Экспрессия AMHR II в стромальных клетках эутопического и эктопического эндометрия в группе пациенток с ГИЭ (* $p=0,003$, Манна–Уитни тест).

Fig. 2. AMHR II expression in stromal cells of the eutopic and ectopic endometrium in patients with DIE (* $p=0.003$, Mann–Whitney test).



ной группы проводилась диагностическая лапароскопия, по данным которой исключен диагноз эндометриоза.

Согласно результатам проведенного сравнительного анализа уровень АМГ сыворотки крови в основной и контрольной группах составил $4,37 \pm 4,91$ и $4,11 \pm 3,70$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$). В основной группе у пациенток с III–IV степенью эндометриоза уровень АМГ оказался значимо ниже и составил $3,08 \pm 2,76$ нг/мл по сравнению с пациентками с I–II степенью, где данный показатель составил $7,15 \pm 7,30$ нг/мл; $p = 0,03$ (табл. 1).

На следующем этапе проведен сравнительный анализ экспрессии AMHR II в образцах эутопического и эктопического эндометрия. Согласно полученным данным экспрессия AMHR II в стромальных клетках эутопического эндометрия пациенток с ГИЭ оказалась значимо выше по сравнению с железистыми клетками во всех группах исследования ($p < 0,05$). Так, в основной группе экспрессия AMHR II в стромальных и железистых клетках эутопического эндометрия составила $2,43 \pm 0,70$ и $1,09 \pm 0,68$ балла соответственно (рис. 1).

Экспрессия AMHR II в железистых клетках эутопического эндометрия в основной группе составила $1,60 \pm 0,77$ балла, в стромальных – $2,79 \pm 0,51$ балла. В группе пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием данные показатели составили $1,67 \pm 0,87$ и $2,89 \pm 0,33$ балла соответственно. В эутопическом эндометрии пациенток с III–IV степенью эндометриоза и поражением толстой кишки экспрессия AMHR II оказалась несколько ниже и составила $1,50 \pm 0,69$ и $2,70 \pm 0,57$ балла в железистых и стромальных клетках соответственно против $1,67 \pm 0,84$ и $2,83 \pm 0,51$ балла в подгрупп-

пе пациенток с I–II степенью эндометриоза. Несмотря на наличие тенденции к сниженной экспрессии AMHR II как в железистых, так и в стромальных клетках эутопического эндометрия пациенток с ГИЭ, значимых различий в уровне экспрессии AMHR II в зависимости от стадии эндометриоза не получено ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа экспрессии AMHR II в железистых клетках обнаружено, что экспрессия данного рецептора значимо выше в эутопическом эндометрии по сравнению с эктопическим эндометрием очагов брюшины малого таза в группе пациенток с ГИЭ и составляет $1,60 \pm 0,77$ и $1,09 \pm 0,68$ балла соответственно ($p = 0,001$). Аналогичные результаты получены в стромальных клетках, где экспрессия AMHR II в эутопическом эндометрии составила $2,79 \pm 0,51$ против $2,43 \pm 0,70$ балла в эндометриозидных очагах брюшины малого таза ($p = 0,003$); рис. 2.

Необходимо отметить, что сравнительный анализ экспрессии AMHR II в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ показал высокую экспрессию AMHR II в строме во время секреторной фазы менструального цикла, где данный показатель составил $2,89 \pm 0,33$ балла против $2,31 \pm 1,03$ во время пролиферативной фазы ($p = 0,039$). Значимых различий в экспрессии AMHR II в зависимости от локализации эндометриозидного инфильтрата не получено ($p > 0,05$).

Проведенный анализ корреляции уровня сывороточного АМГ с экспрессией AMHR II в эутопическом эндометрии и эктопических очагах эндометриоза показал наличие слабой обратной корреляционной связи между уровнем АМГ сыворотки крови и экспрессией AMHR II в железистых клетках эутопического эндометрия ($r = -0,193$; $p = 0,02$).

Обсуждение

В ряде исследований показано, что АМГ является регулятором роста клеток в тканях мюллеровского происхождения, таких как эндометрий, яичники, шейка матки. Результаты, полученные J. Wang и соавт. (2009 г.), подтвердили повышение локальной концентрации АМГ в культивируемых стромальных эндометриозидных клетках, что приводило к снижению жизнеспособности клеток, а также увеличению апоптоза клеток [4]. Исследования, проведенные J. Namkung и соавт. и M. Borahay и соавт., также продемонстрировали, что АМГ активен в эндометриозидных клетках *in vitro* и действует в качестве ингибитора клеточного цикла [6, 7].

В проведенном исследовании нам удалось как подтвердить, так и дополнить ранее доступные литературные данные. В ходе исследования мы доказали наличие экспрессии AMHR II как в стромальных, так и в эпителиальных клетках эутопического и эктопического эндометрия, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований. Отмечено, что экспрессия AMHR II в стромальных клетках значимо выше, чем в эпителиальных. Данная тенденция отмечена как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии пациенток с ГИЭ.

Согласно результатам нашего исследования наблюдалась отрицательная корреляционная связь между концентрацией АМГ в сыворотке крови и экспрессией AMHR II в эпителиальных клетках эутопического эндометрия. Однако сила данной связи не позволяет делать выводы о регулирующем влиянии сывороточного АМГ на выраженность экспрессии AMHR II в эндометриозидных тканях. Тенденция к снижению экспрессии AMHR II в строме и железах эутопического эндометрия наблюдалась в подгруппе пациенток с тяжелым эндометриозом III–IV степени по сравнению с I–II степенью эндометриоза, без значимых различий между группами.

В исследовании М. Kitajima и соавт. отмечены высокие уровни АМГ и АМНРИ в эутопическом и эктопическом эндометрии у женщин с эндометриозом, за исключением женщин с эндометриозом яичников, что может быть связано со сниженной продукцией АМГ гранулезой яичников в данной группе пациенток [8]. Отсутствие значимых различий в уровне экспрессии АМНРИ в эутопическом эндометрии пациенток основной и контрольной групп в нашем исследовании может свидетельствовать об участии АМГ как в патогенетических процессах развития эндометриоза, так и о его роли в снижении фертильности, в том числе при эндометриозе. Таким образом, сигнальный путь АМГ/АМНРИ может являться одним из основных звеньев патогенеза эндометриоз-ассоциированного бесплодия, что требует проведения дальнейших исследований.

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.

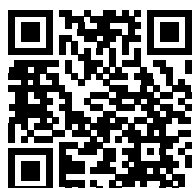
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Crispi S, Piccolo MT, D'Avino A, et al. Transcriptional profiling of endometriosis tissues identifies genes related to organogenesis defects. *J Cell Physiol.* 2013;228:1927-34.
2. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Машкова Е.А. Роль антимюллера гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2009;58(3):74-83 [Boiarskii K.Yu., Gaidukov S.N., Mashkova E.A. Rol' anti-mullerova gormona (AMG) v norme i pri razlichnykh ginekologicheskikh zabolevaniyakh. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2009;58(3):74-83 (in Russian)].
3. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. 5-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2015 [Nazarenko T.A. Stimulatsiya funktsii yaichnikov. 5-e izd., dop. i pererab. Moscow: MEDpress-inform, 2015 (in Russian)].
4. Wang J, Dicken C, Lustbader JW, et al. Evidence for a Mullerian-inhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium. *Fertil Steril.* 2009;91:1195-203.
5. Signorile PG, Petraglia F, Baldi A. Anti-mullerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33:46. DOI:10.1186/1756-9966-33-46
6. Namkung J, Song JY, Jo HH, et al. Mullerian inhibiting substance induces apoptosis of human endometrial stromal cells in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3224-30. DOI:10.1210/jc.2012-1538
7. Borahay MA, Lu F, Ozpolat B, et al. Mullerian inhibiting substance suppresses proliferation and induces apoptosis and autophagy in endometriosis cells in vitro. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:361489.
8. Kitajima M, Matsumoto K, Murakami N, et al. AMH Concentrations in Peritoneal Fluids of Women With and Without Endometriosis. *Front Surg.* 2020;7:600202. DOI:10.3389/fsurg.2020.600202

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Постковидный синдром у молодых здоровых женщин: миф или реальность?

Т.Е. Белокриницкая[✉], Н.И. Фролова, В.А. Мудров, К.А. Каргина, Е.А. Шаметова, Ч.Ц. Жамьянова, Ш.Р. Осмонова

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

Аннотация

Цель. Оценить частоту и степень выраженности новых стойких симптомов у соматически здоровых молодых женщин после перенесенного COVID-19 и у не заболевших в период пандемии.

Материалы и методы. Основная группа – пациентки, переболевшие в июле–октябре 2021 г. COVID-19, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (n=181); группа сравнения – женщины, не заболевшие в этот период (n=71). Критерии включения: женский пол, возраст 18–35 лет, отсутствие беременности, избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии и других соматических и/или хронических инфекционных заболеваний, предменструального синдрома. Постковидный синдром (ПКС) выявляли на основании симптомов, отсутствовавших до COVID-19, появившихся >4 нед от начала заболевания и длившихся не менее 2 мес, которые не могли объясняться альтернативными диагнозами. Для формирования статистической базы данных использовали первичную медицинскую документацию и интервьюирование пациенток по специальной анкете. Выраженность симптомов оценивали по 10-балльной шкале.

Результаты. Новые стойкие симптомы в период пандемии у молодых исходно соматически здоровых женщин, переболевших COVID-19 и у не заболевших, зарегистрированы с одинаковой частотой: 96,1 и 93,0% соответственно (отношение шансов – ОШ 1,88, 95% доверительный интервал – ДИ 0,58–6,14; $p\chi^2=0,327$). Только в группе пациенток с COVID-19 отмечены кашель (43,6%), одышка (26,5%), боли в груди (18,2%), потеря массы тела (18,8%), выпадение волос (60,8%); в группе сравнения – 0,0%; $p\chi^2<0,001$. У пациенток с ПКС чаще возникали ухудшение памяти – 49,2% vs 12,7% (ОШ 6,66, 95% ДИ 3,13–14,21; $p\chi^2<0,001$); головная боль – 43,1% vs 11,3% (ОШ 5,96, 95% ДИ 2,7–13,17; $p\chi^2<0,001$); депрессия – 19,9% vs 8,5% (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,08–6,7; $p\chi^2=0,029$); миалгия – 31,5% vs 8,5% (ОШ 4,98, 95% ДИ 2,04–12,17; $p\chi^2<0,001$). У женщин сравнимых групп с одинаковой частотой выявлены усталость/быстрая утомляемость (69,0% vs 71,8%; $p\chi^2=0,66$), сонливость (54,9% vs 43,6%; $p\chi^2=0,11$), сердцебиение (19,7% vs 29,8%; $p\chi^2=0,1$), изменение характера менструального цикла (22,5% vs 21,0%; $p\chi^2=0,865$), кожные проявления (2,8% vs 6,6%; $p\chi^2=0,24$). У перенесших COVID-19 отмечена более выраженная степень ухудшения памяти (4,0 vs 1,0 балла; $p<0,001$), головной боли (5,0 vs 3,0 балла; $p=0,001$); миалгии (5,0 vs 1,0 балла; $p<0,001$), и менее интенсивной оказалась бессонница (3,0 vs 5,0 балла; $p=0,004$).

Заключение. Симптомы ПКС широко распространены у исходно соматически здоровых женщин раннего репродуктивного возраста. Развитие аналогичных сходных по частоте встречаемости симптомов у не заболевших COVID-19 женщин может быть связано с посттравматическим стрессово-тревожным расстройством. Необходимы дальнейшие междисциплинарные исследования для выявления патофизиологических механизмов развития новых стойких симптомов, возникших у различных возрастных и социальных групп населения в пандемию COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, стресс-связанные расстройства, женщины раннего репродуктивного возраста

Для цитирования: Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Мудров В.А., Каргина К.А., Шаметова Е.А., Жамьянова Ч.Ц., Осмонова Ш.Р. Постковидный синдром у молодых здоровых женщин: миф или реальность? Гинекология. 2023;25(3):341–347. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202333

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Белокриницкая Татьяна Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та 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 фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: taasyaa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7433-6012

Мудров Виктор Андреевич – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: mudrov_viktor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5961-5400

Каргина Кристина Андреевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: kristino4ka100@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8817-6072

Шаметова Евгения Александровна – ассистент каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: solnce181190@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2205-2384

Жамьянова Чимита Цыреновна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: chimita_tunka@mail.ru; ORCID: 0009-0007-5293-615X

Осмонова Шахнозахон Рустамовна – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та и фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЧГМА. E-mail: rinary_19@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5505-3818

[✉]**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

Viktor A. Mudrov – D. Sci. (Med.), Chita State Medical Academy. E-mail: mudrov_viktor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5961-5400

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

Evgeniya A. Shametova – Assistant, Chita State Medical Academy. E-mail: solnce181190@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2205-2384

Chimita Ts. Zhamyanova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: chimita_tunka@mail.ru; ORCID: 0009-0007-5293-615X

Shakhnozakhon R. Osmonova – Clinical Resident, Chita State Medical Academy. E-mail: rinary_19@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5505-3818

POST-COVID-19-syndrome in young healthy women: myth or reality?

Tatiana E. Belokrinitskaya[✉], Nataly I. Frolova, Viktor A. Mudrov, Kristina A. Kargina, Evgeniya A. Shametova, Chimita Ts. Zhamyanova, Shakhnozakhon R. Osmonova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Abstract

Aim. To assess the incidence and severity of new persistent symptoms in somatically healthy young women with and without a history of COVID-19.

Materials and methods. The main study group included patients who had PCR-confirmed COVID-19 in July–October 2021 (n=181); the comparison group included women without COVID-19 during this period (n=71). Inclusion criteria: female sex, age 18–35 years, no pregnancy, overweight/obesity, diabetes mellitus, chronic hypertension, premenstrual syndrome, and other somatic and/or chronic infectious diseases. Post-COVID syndrome (PCS) was diagnosed based on symptoms absent before COVID-19, appeared >4 weeks from the disease onset, and lasted at least 2 months, which could not be explained by alternative diagnoses. We used primary medical records and interviewed patients using a special questionnaire to develop a statistical database. The severity of symptoms was assessed using a 10-point scale.

Results. New persistent symptoms during the pandemic in young, initially somatically healthy women with and without COVID-19 were reported with similar frequency: 96.1 and 93.0%, respectively (odds ratio – OR 1.88, 95% confidence interval – CI 0.58–6.14; $p\chi^2=0.327$). Only patients with COVID-19 reported cough (43.6%), shortness of breath (26.5%), chest pain (18.2%), weight loss (18.8%), hair loss (60.8%); in the comparison group, these symptoms were not reported; $p\chi^2<0.001$. Patients with PCS were more likely to experience memory impairment – 49.2% vs 12.7% (OR 6.66, 95% CI 3.13–14.21; $p\chi^2<0.001$); headache – 43.1% vs 11.3% (OR 5.96, 95% CI 2.7–13.17; $p\chi^2<0.001$); depression – 19.9% vs 8.5% (OR 2.69, 95% CI 1.08–6.7; $p\chi^2=0.029$); myalgia – 31.5% vs 8.5% (OR 4.98, 95% CI 2.04–12.17; $p\chi^2<0.001$). Patients of both groups showed similar frequency of fatigue (69.0% vs 71.8%; $p\chi^2=0.66$), drowsiness (54.9% vs 43.6%; $p\chi^2=0.11$), palpitations (19.7% vs 29.8%; $p\chi^2=0.1$), menstrual cycle changes (22.5% vs 21.0%; $p\chi^2=0.865$), and skin manifestations (2.8% vs 6.6%; $p\chi^2=0.24$). COVID-19 survivors had a more pronounced memory impairment (4.0 vs 1.0 points; $p<0.001$), headache (5.0 vs 3.0 points; $p=0.001$), myalgia (5.0 vs 1.0 points; $p<0.001$) and less severe insomnia (3.0 vs 5.0 points; $p=0.004$).

Conclusion. The PCS symptoms are common in initially somatically healthy women of early reproductive age. Similar symptoms in women with no history of COVID-19 may be due to post-traumatic stress anxiety disorder. Further interdisciplinary research is needed to identify the pathophysiological mechanisms for the occurrence of new persistent symptoms in different age and social groups during the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, stress-related disorders, women of early reproductive age

For citation: Belokrinitskaya TE, Frolova NI, Mudrov VA, Kargina KA, Shametova EA, Zhamyanova ChTs, Osmonova ShR. POST-COVID-19-syndrome in young healthy women: myth or reality? *Gynecology*. 2023;25(3):341–347. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202333

Практически три с половиной года длилась пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019), во время которой, по официальной статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире зарегистрировано более 764 млн случаев заболевания и более 6,9 млн летальных исходов, по неофициальным данным, реальные потери составили по меньшей мере 20 млн человек [1]. А 5 мая 2023 г. глава ВОЗ Тедрос Аданом Гебрейесус на основании заключения экспертов Комитета по чрезвычайным ситуациям объявил, что статус пандемии COVID-19 отменен и при этом отметил, что вирус по-прежнему может представлять опасность, есть риск новых вспышек, поэтому всем странам и системам здравоохранения необходимо сохранять бдительность и следовать рекомендациям по долгосрочному ведению пандемии SARS-CoV-2, с учетом «Стратегического плана обеспечения готовности и реагирования на COVID-19 на 2023–2025 годы» [2].

Однако еще одной масштабной медико-социальной проблемой, связанной с пандемией, стало появление новых стойких симптомов после выздоровления пациентов от новой коронавирусной инфекции (НКИ). В публикациях исследователей из разных стран мира убедительно показано, что COVID-19 способен оказывать долгосрочное негативное воздействие практически на все системы организма: дыхательную, нервную, сердечно-сосудистую, эндокринную, пищеварительную, кожу и ее придатки, психический статус и т.д. [3–7]. Международные эксперты предложили термин «постковидный синдром» (ПКС; post-COVID-19 syndrome, long-covid), включающий новые стойкие симптомы, которых не отмечалось до заболевания COVID-19, возникшие или сохраняющиеся спустя 4 нед и более от начальных клинических проявлений коронавирусной инфекции [4, 8]. Отметим, что в настоящее время в мире еще не создана регламентированная номенклатура симптомов ПКС и не определены единые временные периоды по длительности их проявления [8–14].

Согласно консенсусу экспертов ВОЗ (октябрь 2021 г.) ПКС – это состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятным или подтвержденным заражением SARS-CoV-2, которые длятся не менее 2 мес и не могут объясняться альтернативным диагнозом [11]. В руководстве Centers for Disease Control and Prevention (2022 г.) используется 4-недельный срок при описании состояний, возникших после перенесенной НКИ [12]. Однако во всех имеющихся руководствах отсутствуют критерии минимального количества симптомов, необходимых для постановки диагноза [11–13]. Несмотря на наличие большого числа спорных моментов и отсутствие четких критериев диагностики, ПКС внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под кодом U09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное.

Частота встречаемости ПКС по обращаемости и активным опросам людей, перенесших COVID-19, очень вариабельна: после острого периода заболевания 35–87,5% пациентов отмечают разнообразные стойкие симптомы, существенно нарушающие качество жизни и работоспособность (слабость/повышенная утомляемость, головная боль, нарушения сна, памяти, боли в сердце, сердцебиение/нарушение ритма, одышка, кашель, миалгия, выпадение волос, кожные высыпания и др.) [6–9, 12, 13]. Современные научные исследования сделали заключение, что в основе патогенеза ПКС лежат иммунное хроническое воспаление, системное повреждение эндотелия, генерализованный микрососудистый тромбоз и тромбоваскулит, дисфункция нервной системы [3, 4, 6, 7, 15]. Ряд авторов выдвинули гипотезу о роли гормонов у женщин в сохранении гипервоспалительного ответа даже после выхода из острой фазы COVID-19 и этим объяснили повышенную частоту ПКС у представительниц женского пола [14].

При анализе большого количества публикаций, посвященных многочисленным аспектам проблемы ПКС, выявляются противоречия и неизученные моменты.

Во-первых, большинство авторов считают, что ПКС развивается главным образом у пациентов с фоновыми соматическими заболеваниями (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением и др.), т.е. имеющими различные биологические причины и факторы риска [4, 12, 15–17]. В метаанализе V. Tsampasian и соавт. (2023 г.) впервые показано, что возраст старше 40 лет, курение, женский пол значимо повышают риск развития ПКС [14].

Во-вторых, одни исследователи выявили факт, что степень тяжести перенесенного COVID-19 не влияет на частоту развития и выраженность симптомов ПКС [9, 16], а другие обнаружили, что предыдущая госпитализация или поступление в отделение интенсивной терапии связаны с высоким риском развития ПКС (отношение шансов – ОШ 2,48; 95% доверительный интервал – ДИ 1,97–3,13 и ОШ 2,37; 95% ДИ 2,18–2,56 соответственно) [14].

С другой стороны, заслуживает внимания мнение, что в развитии симптомов ПКС существенный вклад вносят стресс-связанные расстройства, обусловленные страхом перед болезнью в условиях быстрого распространения COVID-19, отсутствием этиотропных методов лечения и, соответственно, массовой заболеваемостью и высокой летальностью населения. Изменение привычного уклада жизни (самоизоляция, карантин, социальная дистанция); снижение доступности плановой медицинской помощи; перестройка, перегрузка, кадровый дефицит в учреждениях системы здравоохранения; финансово-экономическая нестабильность в обществе и другие факторы также формируют негативные эмоциональные реакции и вызывают психосоматические нарушения [16, 18, 19].

При наличии достаточно большого числа исследований, изучающих клинические проявления ПКС и механизмы их развития у пациентов разных этнических групп и возрастов, мы не обнаружили в доступных отечественных и международных базах данных сведений о данном осложнении COVID-19 у молодых здоровых женщин, составляющих основу репродуктивного потенциала нации и определяющих физическое и психическое благополучие потомства [20].

Цель исследования – оценка частоты и степени выраженности новых стойких симптомов у соматически здоровых молодых женщин после перенесенного COVID-19 и у не заболевших в период пандемии.

Материалы и методы

Для исключения влияния предполагаемых факторов риска развития ПКС (артериальной гипертензии, избытка массы тела/ожирения, пожилого возраста, сахарного диабета [4, 12, 14, 16]) в клинические группы включены небеременные женщины молодого фертильного возраста (18–35 лет), без избытка массы тела/ожирения, сахарного диабета, хронической артериальной гипертензии и других соматических и хронических инфекционных заболеваний. Дополнительным критерием исключения являлось наличие в анамнезе предменструального синдрома и/или синдрома предменструальных дисфорических расстройств. Основная группа сформирована из пациенток, перенесших COVID-19 в период с июля по октябрь 2021 г., с обязательной идентификацией вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в назофарингеальном материале ($n=181$) [21]. Продолжительность заболевания рассчитывалась от первого дня манифестации симптомов НКИ до выздоровления, определенного по клиническим, лабораторным и вирусологическим данным. Степень тяжести течения острого периода инфекции (легкая, средняя, тяжелая, критическая) ранжировалась согласно критериям, определенным клиническими рекомендациями Минздрава России по COVID-19 [21]. Диагноз ПКС ставили на основании наличия

стойких симптомов, отсутствовавших до заболевания коронавирусной инфекцией, появившихся спустя более 4 нед от начала заболевания и длившихся не менее 2 мес, которые не могли объясняться альтернативными диагнозами [4, 8, 11, 12]. Группу сравнения составили женщины, не заболевшие в заявленный для исследования период времени и не болевшие ранее ($n=71$). Для исключения предменструального синдрома и предменструальных дисфорических расстройств, которые имеют ряд сходных симптомов с проявлениями ПКС, анкетирование женщин проводилось в I фазу менструального цикла.

Степень выраженности симптомов ПКС оценивали по шкале Йоркширского скрининга на реабилитацию после COVID-19 (COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screen): каждому симптому (жалобе) присваивали баллы от 0 (отсутствуют) до 10 (выражены очень сильно) [22].

База данных сформирована на основе первичной медицинской документации (медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, – форма 025/у, история болезни – форма 003/у), интервьюирования участниц по специально разработанной анкете, включающей информацию о социальных, медико-биологических, клинических характеристиках, с детализацией сведений о стойких симптомах и тяжести их проявления. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол №49 от 20.07.2021).

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 ОШ. ДИ строились для доверительной вероятности 95%.

Результаты

Возраст пациенток групп сравнения являлся сопоставимым: 25,0 (25,0; 26,6) года (COVID-19) vs 24,0 (24,0; 25,1) года (незаболевшие; $U=5606,0$; $p=0,12$).

Установлено, что в период пандемии новые стойкие симптомы возникли с одинаковой частотой у женщин, перенесших COVID-19, и в группе незаболевших: 96,1% (174/181) vs 93,0% (66/71) соответственно (ОШ 1,88, 95% ДИ 0,58–6,14; $p\chi^2=0,327$). Показатели распространенности ПКС, приводимые в публикациях из разных стран, демонстрируют широкую вариабельность: от 10,0 до 96,0%, составляя в большинстве наблюдений более 50,0% [4, 13, 23], что во многом объясняется гетерогенностью исследованных групп по возрасту, соматическому статусу, характеру клинического течения НКИ и его осложнений [14]. Высокий показатель частоты развития новых стойких симптомов после выздоровления от COVID-19 (96,1%) у пациенток в нашем исследовании мы объясняем их молодым возрастом (18–35 лет) и отсутствием в анамнезе соматических заболеваний: видимо, женщины более внимательно реагировали на любой ранее отсутствовавший у них клинический признак.

В метаанализе 2023 г., включившем пациентов от 40 до 90+ лет, сделан вывод, что лечение в реанимационных отделениях повышает риск развития ПКС [14]. В нашем исследовании заболевание протекало в легкой форме у 86,7% (157/181) женщин, в среднетяжелой – у 12,2% (22/181; ОШ 47,28, 95% ДИ 25,46–87,81; $\chi^2=195,5$; $p<0,001$), существенно реже – в тяжелой форме – 1,1% (2/181, все $p\chi^2<0,001$), случаев критического течения не отмечено. В целом у обследованных нами женщин молодого репродуктивного возраста преобладали легкие формы НКИ, а доля заболевших

Таблица 1. Основные симптомы, появившиеся у молодых женщин в пандемию COVID-19 2021 г., риск их развития и частота
Table 1. The risk and incidence of main symptoms in young women during the COVID-19 pandemic of 2021

Виды симптомов*	Группы исследования		ОШ (95% ДИ)	χ^2, p
	перенесшие COVID-19 (n=181), абс. (%)	не заболевшие COVID-19 (n=71), абс. (%)		
Общие симптомы				
Потеря массы тела	18,8 (34)	0,0 (0)	–	15,42; <0,001
Усталость/быстрая утомляемость	71,8 (130)	69,0 (49)	1,14 (0,63–2,08)	0,2; 0,66
Симптомы со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы				
Одышка	26,5 (48)	0,0 (0)	–	23,26; <0,001
Боль в груди	18,2 (33)	0,0 (0)	–	14,89; <0,001
Кашель	43,6 (79)	0,0 (0)	–	45,14; <0,001
Сердцебиение	29,8 (54)	19,7 (14)	1,73 (0,89–3,37)	2,65; 0,100
Неврологические симптомы				
Головная боль	43,1 (78)	11,3 (8)	5,96 (2,7–13,17)	23,0; <0,001
Ухудшение памяти	49,2 (89)	12,7 (9)	6,66 (3,13–14,21)	28,58; <0,001
Депрессия	19,9 (36)	8,5 (6)	2,69 (1,08–6,7)	4,8; 0,029
Бессонница	26,0 (47)	32,4 (23)	0,73 (0,4–1,33)	6,46; 0,012
Сонливость	43,6 (79)	54,9 (39)	0,63 (0,37–1,1)	2,61; 0,110
Симптомы со стороны пищеварительной системы				
Диарея	14,4 (26)	7,0 (5)	2,21 (0,82–6,02)	2,53; 0,112
Запор	7,7 (14)	8,5 (6)	1,10 (0,41–2,99)	0,04; 0,849
Другие симптомы				
Миалгия	31,5 (57)	8,5 (6)	4,98 (2,04–12,17)	14,44; <0,001
Изменение менструального цикла	21,0 (38)	22,5 (16)	0,91 (0,47–1,77)	0,07; 0,865
Выпадение волос	60,8 (110)	0,0 (0)	–	76,57; <0,001
Кожные проявления	6,6 (12)	2,8 (2)	2,45 (0,53–11,23)	1,41; 0,24
Учащенное мочеиспускание	7,7 (14)	8,5 (6)	1,10 (0,41–2,99)	0,04; 0,849
Примечание. χ^2 – хи-квадрат Пирсона. Здесь и далее в табл. 2: p – уровень статистической значимости; *группировка симптомов произведена согласно рекомендациям CDC 2022 г. [12].				

Примечание. χ^2 – хи-квадрат Пирсона. Здесь и далее в табл. 2: p – уровень статистической значимости; *группировка симптомов произведена согласно рекомендациям CDC 2022 г. [12].

в среднетяжелой и тяжелой форме оказалась практически в 6,5 раза ниже (ОШ 42,8, 95% ДИ 23,3–78,6); $\chi^2=201,4$; $p<0,001$). Полученные нами сведения совпадают с мнением экспертов, что молодой возраст, отсутствие беременности, хронических соматических заболеваний значимо снижают риск среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 [21, 24].

Основные симптомы, появившиеся у женщин сравниваемых групп в пандемию COVID-19 2021 г. [12], их риск развития и частота представлены в табл. 1.

В табл. 2 приведена оценка степени выраженности симптомов в баллах от 0 до 10 по шкале Йоркширского скрининга [22].

Таблица 2. Оценка степени тяжести новых стойких симптомов, которых не отмечалось до пандемии COVID-19 2021 г., у пациенток сравниваемых групп (баллы)
Table 2. Assessment of the severity of new persistent symptoms absent before the COVID-19 pandemic in 2021 in patients of the study groups (points)

Table 2. Assessment of the severity of new persistent symptoms absent before the COVID-19 pandemic in 2021 in patients of the study groups (points)			
Симптомы	Группы исследования		U, p*
	перенесшие COVID (n=181)	не заболевшие COVID (n=71)	
Общие симптомы			
Потеря массы тела	3,0 (3,0; 4,1)	0,0	–
Усталость/быстрая утомляемость	5,0 (4,6; 6,1)	2,0 (2,0; 2,7)	730,5; <0,001
Симптомы со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы			
Одышка	4,0 (3,6; 4,5)	0,0	–
Боль в груди	3,0 (3,0; 4,1)	0,0	–
Кашель	4,0 (3,9; 4,5)	0,0	–
Сердцебиение	3,0 (2,6; 4,5)	2,5 (2,4; 3,5)	290,5; 0,18
Неврологические симптомы			
Головная боль	5,0 (5,0; 5,9)	3,0 (2,4; 3,0)	96,0; 0,001
Ухудшение памяти	4,0 (3,8; 4,7)	1,0 (1,0; 2,3)	96,5; <0,001
Депрессия	4,0 (3,7; 4,7)	3,0 (2,8; 5,6)	107,0; 0,97
Бессонница	5,0 (4,4; 5,1)	3,0 (3,0; 3,7)	313,5; 0,004
Сонливость	5,0 (4,8; 5,9)	5,0 (4,9; 5,9)	1506,5; 0,84
Симптомы со стороны пищеварительной системы			
Диарея	3,0 (3,0; 4,7)	3,0 (2,3; 3,0)	61,0; 0,83
Запор	3,0 (2,7; 3,7)	3,0 (2,7; 3,5)	125,5; 0,98
Другие симптомы			
Миалгия	5,0 (4,3; 6,1)	1,0 (0,9; 1,4)	19,5; <0,001
Изменение менструального цикла	3,5 (3,0; 6,1)	3,0 (3,0; 4,6)	93,4; 0,66
Выпадение волос	5,0 (5,0; 5,6)	0,0	–
Кожные проявления	2,5 (2,4; 4,3)	2,0 (2,0; 2,6)	9,0; 0,69
Учащенное мочеиспускание	2,5 (2,1; 3,2)	2,5 (1,8; 2,5)	106,5; 0,43
Примечание. U – критерий Манна–Уитни.			

Примечание. U – критерий Манна–Уитни.

Усталость и/или быстрая утомляемость стали самыми распространенными из общих симптомов и выявлены с одинаковой частотой в группах после COVID-19 и незаболевших: 71,8% (130/181) vs 69,0% (49/71; $p\chi^2=0,66$), при этом степень тяжести клинических проявлений преобладала у женщин, перенесших НКИ (5,0 vs 2,0 балла, $p<0,001$). В публикациях других авторов также сделан вывод, что данные симптомы отмечаются при ПКС с наибольшей частотой – от 46,8 до 84,5% [4, 25]. Общий симптом «потеря массы тела» зарегистрирован только у пациенток с НКИ 18,8% (34/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2<0,001$).

Наличие в постковидном периоде симптомов со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы обусловлено патофизиологическими и патоморфологическими изменениями, вызванными НКИ: только в группе перенесших COVID-19 отмечены кашель – 43,6% (79/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2<0,001$), одышка – 26,5% (48/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2<0,001$), боли в груди – 18,2% (33/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2<0,001$). Эксперты Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании – NICE (2020 г.), CDC (2020 г.), ВОЗ (2021 г.), Московского городского научного общества терапевтов (2021 г.) названные симптомы определили как характерные для пациентов с ПКС [4, 8–11, 22]. Исследо-

ватели объясняют эти стойкие нарушения вирус-индуцированным воспалением, которое после выздоровления от НКИ приобретает свойства иммунного и хронического, а также гиперпродукцией цитокинов, гемокоагуляционными и аутоиммунными нарушениями, оксидативным стрессом, системным поражением сосудистого эндотелия [4, 5, 7, 14, 15, 17, 26].

Из комплекса неврологических симптомов молодые женщины сравниваемых групп чаще жаловались на ухудшение памяти – 49,2% (89/181) vs 12,7% (9/71); ОШ 6,66, 95% ДИ 3,13–14,21; $p\chi^2 < 0,001$; и головную боль – 43,1% (78/181) vs 11,3% (8/71); ОШ 5,96, 95% ДИ 2,7–13,17; $p\chi^2 < 0,001$; их интенсивность у переболевших COVID-19 оказалась статистически значимо выше: 4,0 vs 1,0 балла ($p < 0,001$) и 5,0 vs 3,0 балла ($p = 0,001$) соответственно. D. Shan и соавт. (2022 г.) зарегистрировали сходную частоту развития нарушений памяти при ПКС (50%), они считают, что в основе развития данного осложнения лежат выраженные двусторонние метаболические нарушения в отделах центральной нервной системы, регулирующих когнитивные процессы, краткосрочное и долгосрочное запоминание информации [26].

По данным отечественной литературы, в постковидном периоде с высокой частотой развивается депрессия. Так, в исследовании, проведенном в популяции, включающей преимущественно женщин (78,9%) в возрасте от 18 до 55+ лет, депрессия выявлена у 68,6% пациентов [4]. Зарубежные авторы приводят меньшую распространенность данного симптома – от 8,9 до 15,97% [23].

Депрессия регистрировалась статистически значимо чаще в группе пациенток после COVID-19, чем у не заболевших женщин: 19,9% (36/181) vs 8,5% (6/71; ОШ 2,69, 95% ДИ 1,08–6,7; $p\chi^2 = 0,029$), при этом степень выраженности симптома оказалась сопоставима: 4,0 vs 3,0 балла ($p = 0,97$). Бессонница, напротив, отмечена чаще среди не заболевших в пандемию женщин: 32,4% (23/71) vs 26,0% (47/181; $p\chi^2 = 0,012$), а ее степень выраженности оказалась меньше: 3,0 vs 5,0 ($p = 0,004$). С равной частотой выявлены: сердцебиение – 19,7% (14/71) vs 29,8% (54/181; $p\chi^2 = 0,1$), усталость/быстрая физическая и психическая утомляемость – 69,0% (49/71) vs 71,8% (130/181; $p\chi^2 = 0,66$), сонливость – 54,9% (39/71) vs 43,6% (79/181; $p\chi^2 = 0,11$). Данные факты объясняются тем, что на нервно-психическое состояние населения в период пандемии COVID-19 влияло не только нейротоксическое действие вируса SARS-CoV-2. В патогенез указанных нарушений внесли вклад негативные эмоциональные реакции на самоизоляцию, социальную дистанцию, панический спрос на ряд товаров, сложность планирования своей жизни в перспективе, изменения в трудовом статусе и материальном благополучии, на регулярно поступающую информацию о числе жертв пандемии и другие стрессогенные факторы [16, 18, 27]. Аналогичным образом мы объясняем отсутствие различий в группах сравнения по частоте проявления симптомов со стороны пищеварительной системы (диарея, запоры); табл. 1.

Из группы «Другие симптомы ПКС» [11] довольно распространенными являются боли в мышцах и суставах, частота которых в популяции россиян составила 63,9% [4]. Миалгию отметили 31,5% (57/181) обследованных нами молодых женщин с COVID-19 и 8,5% – в группе незаболевших (6/71, ОШ 4,98, 95% ДИ 2,04–12,17; $p\chi^2 < 0,001$), при этом у пациенток после НКИ интенсивность синдрома закономерно оказалась более выраженной: 5,0 vs 1,0 балла ($p < 0,001$). Выпадение волос отметили только переболевшие COVID-19: 60,8% (110/181) vs 0,0% (0/71; $p\chi^2 < 0,001$). Примечательно, что остальные симптомы этой категории зарегистрированы нами с одинаковой частотой у пациенток после НКИ и у женщин группы сравнения: изменение характера менстру-

ального цикла – 22,5% (16/71) vs 21,0% (38/181; $p\chi^2 = 0,865$), кожные проявления – 2,8% (2/71) vs 6,6% (12/181; $p\chi^2 = 0,24$).

Выявленные нами факты о появлении новых стойких симптомов у женщин, не заболевших в период пандемии, отчасти объясняются работами И.И. Шепелевой и соавт. (2020 г.), Е.Ю. Абриталина (2021 г.), О.В. Котовой и соавт. (2020 г.), которые высказали предположение, что в условиях пандемии COVID-19 вирус SARS-CoV-2 оказывал не только прямое нейротоксическое, но и опосредованное действие на нервную систему и психику человека из-за боязни заражения, потери близких, трудной доступности медицинской помощи в условиях массовой заболеваемости и отсутствия эффективных методов лечения. По сути это посттравматические стресс-связанные нарушения, которые возникают преимущественно вследствие психогенных информационных и негативных социальных влияний [16, 18, 25].

Наше исследование проводилось в 2021 г., когда в популяции доминировал генетический вариант вируса SARS-CoV-2 Дельта, отличающийся от своих предшественников наибольшей патогенностью, высокой частотой развития тяжелых пневмоний, потребности в искусственной вентиляции легких, летальных исходов [27, 28]. В работах психоневрологов и психологов сделан вывод, что во время пандемии COVID-19 у людей развивался специфический синдром *headline stress disorder* – высокий эмоциональный ответ в виде стресса и тревожности. По мнению исследователей, этот синдром может иметь и физические симптомы: бессонницу, выраженное сердцебиение, нарушения менструального цикла и другие психосоматические расстройства [16, 18].

Таким образом, механизм формирования ПКС сложен и многоаспектен: его патогенез запускают биологические свойства вируса SARS-CoV-2, с последующими полиорганными патологическими процессами, обусловленными иммунным хроническим воспалением, генерализованными эндотелиопатией, микротромбозами, васкулитами и др. [3–5, 7, 15]. С другой стороны, нельзя исключить, что появление новых стойких симптомов у молодых исходно соматически здоровых женщин, как заболевших COVID-19, так и не заболевших в эпидемический период, может быть вызвано высоким эмоциональным ответом на изменившиеся условия жизни в пандемию, с последующим развитием посттравматического стрессово-тревожного расстройства в виде целого спектра психосоматических нарушений [16, 18, 25].

Заключение

Симптомы ПКС широко распространены у исходно соматически здоровых женщин раннего репродуктивного возраста. Развитие аналогичных сходных по частоте встречаемости симптомов у не заболевших COVID-19 женщин может быть связано с посттравматическим стрессово-тревожным расстройством. Необходимы дальнейшие междисциплинарные исследования для выявления патофизиологических механизмов развития новых стойких симптомов, возникших у различных возрастных и социальных групп населения в пандемию COVID-19.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.Е. Белокриницкая – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Н.И. Фролова – концепция

и дизайн исследования, написание текста, редактирование; В.А. Мудров – статистическая обработка данных; К.А. Каргина – набор первичного материала, формирование баз данных; Е.А. Шаметова – набор первичного материала, формирование баз данных; Ч.Ц. Жамьянова – набор первичного материала, формирование баз данных; Ш.Р. Осмонова – набор первичного материала, формирование баз данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. IE Belokrinitskaya – study concept and design, writing and editing of the manuscript; NI Frolova – study concept and design, writing and editing of the manuscript; VA Mudrov – statistical data processing; KA Kargina – raw data collection, the development of databases; EA Shametova – raw data collection, the development of databases; ChTs Zhamyanova – raw data collection, the development of databases; ShR Osmonova – raw data collection, the development 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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол №49 от 20.07.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Chita State Medical Academy (протокол №49 от 20.07.2021). 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.

Благодарности. Выражаем благодарность клиническим ординаторам кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования Читинской государственной медицинской академии за помощь в проведении анкетного опроса пациенток: М.А. Агарковой, А.Н. Багышовой, Н.А. Гладышевой, Е.А. Микаелян, А.А. Пивневой, К.А. Родионовой, А.В. Тюкавкину.

Acknowledgements. We express our gratitude to the clinical residents of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty and the Faculty of Additional Professional Education of the Chita State Medical Academy for their assistance in the survey of patients: MA Agarkova, AN Bagyshova, NA Gladysheva, EA Mikaelyan, AA Pivneva, KA Rodionova, AV Tyukavkin.

Литература/References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed: 29.04.2023.
2. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. Available at: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic). Accessed: 06.05.2023.
3. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., и др. Постковидный синдром в акушерстве и репродуктивной медицине. *Проблемы репродукции*. 2021;27(6):30-40 [Adamyant LV, Baibarina EN, Filippov OS,

- et al. Restoration of reproductive health in women who recover from COVID-19. Several aspects. *Problemy Reproduktsii*. 2021;27(6):30-40 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro2020260416
4. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. П.А. Воробьева. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;7-8:3-96 [Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with post-COVID syndrome on an outpatient basis. Ed. prof. PA Vorobyev. *Problems of standardization in healthcare*. 2021;7-8:3-96 (in Russian)]. DOI:10.26347/1607-2502202107-08003-096
5. Baig AM. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol*. 2021;93(5):2555-6. DOI:10.1002/jmv.26624
6. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. DOI:10.3390/v13040700
7. Maamar M, Arttime A, Pariente E, et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(6):901-9. DOI:10.1080/03007995.2022.2042991
8. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published date: 18 December 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Accessed: 15.02.2023.
9. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI:10.1136/bmj.m3026
10. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining post-COVID symptoms (postacute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. DOI:10.3390/ijerph18052621
11. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus 6 October 2021. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Accessed: 15.02.2023.
12. Services and Supports for Longer Term Impacts of COVID. Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Health. 200 Independence Ave SW, Washington, DC 20201. August 2022. Available at: <https://www.covid.gov/assets/files/Services-and-Supports-for-Longer-Term-Impacts-of-COVID-19-08012022.pdf>. Accessed: 15.02.2023.
13. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575-81. DOI:10.1016/j.arcmed.2021.03.010
14. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023;183(6):566-80. DOI:10.1001/jamainternmed.2023.0750
15. Maltezos HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(5):497. DOI:10.3390/vaccines9050497
16. Абриталин Е.Ю. О причинах возникновения и лечении депрессивных нарушений при COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):87-92 [Abritalin EY. About the causes and therapy of depressive disorders in COVID-19. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2021;121(8):87-92 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro202112108187
17. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021;110:914-21. DOI:10.1111/apa.15673
18. Котова О.В., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Ковид-19 и стресс-связанные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):122-8 [Kotova OV, Medvedev VE, Akarachkova ES, Belyaev AA. COVID-19 and stress-

- related disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2021;121(5-2):122-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2021121052122
19. Taylor S, Landry CA, Paluszcz MM et al. COVID stress syndrome: Concept, structure, and correlates. *Depress Anxiety*. 2020;37(8):706-14. DOI:10.1002/da.23071
 20. Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Каргина Р.Н., Фролова Н.И. Репродуктивная медицина в свете демографических тенденций в современной России. Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины: сборник трудов конференции Забайкальского общества акушеров-гинекологов, Чита, 20–21 марта 2018 г. Под ред. Т.Е. Белокриницкой, Н.И. Фроловой. Чита, 2018; с. 6-8 [Belokrinitckaia TE, Liga VF, Kargina RN, Frolova NI. Reproductivnaia meditsina v svete demograficheskikh tendentsii v sovremennoi Rossii. Versii i kontraversii sovremennoi ginekologii i reproductivnoi meditsiny: sbornik trudov konferentsii Zabaikal'skogo obshchestva akusherov-ginekologov, Chita, 20–21 marta 2018 g. Pod red. TE Belokrinitskoi, NI Frolovoi. Chita, 2018; p. 6-8 (in Russian)].
 21. 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/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Ссылка активна на 15.02.2023 [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/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf?1671088207. Accessed: 15.02.2023 (in Russian)].
 22. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long COVID. *BMJ*. 2020;371:m4938. DOI:10.1136/bmj.m4938
 23. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:6566-74. DOI:10.1002/jmv.27198
 24. 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 28.01.2023 [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: 28.01.2023 (in Russian)].
 25. Шепелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М., и др. COVID-19: поражение нервной системы и психологопсихиатрические осложнения. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(4):76-82 [Shepeleva II, Chernysheva AA, Kiryanova EM, et al. The nervous system damages and psychological and psychiatric complications on the COVID-19 pandemic. *Social and clinical psychiatry*. 2020;30(4):76-82 (in Russian)].
 26. Shan D, Li S, Xu R, et al. Post-COVID-19 human memory impairment: A PRISMA-based systematic review of evidence from brain imaging studies. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:1077384. DOI:10.3389/fnagi.2022.1077384
 27. 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 [Belokrinitckaya 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
 28. 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023

Характеристика маточного микробиома у женщин с дефектом рубца на матке после кесарева сечения

А.А. Михельсон¹, М.И. Телякова^{✉1}, М.В. Лазукина¹, Г.Н. Чистякова¹, А.В. Устюжанин¹,
А.Н. Варакин², Т.А. Маслакова², Е.Д. Константинова²

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

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

Аннотация

Цель. Оценить состав микробиоты эндометрия у пациенток с дефектом рубца на матке после операции кесарева сечения.

Материалы и методы. Обследованы 80 женщин репродуктивного возраста. Основная группа – 50 пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения, группа сравнения – 30 женщин с состоятельным рубцом на матке также после кесарева сечения. Пациенткам выполняли пайпель-биопсию эндометрия на 20–22-й день менструального цикла двухпросветным катетером, исключающим контаминацию образцов влагалищной и цервикальной микрофлорой. Молекулярно-генетическое исследование эндометрия выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени, используя набор реагентов «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Количество ДНК искомого материала в образце определяли с помощью программного обеспечения и выражали в геном-эквиваленте (ГЭ), пропорциональном количеству микроорганизмов. Применяли методы математической статистики, реализованные в пакете прикладных программ Excel, SPSS Statistics 22.0.

Результаты. Выявлено статистически значимое уменьшение содержания *Lactobacillus* spp. – 2,600 (1,430–3,600) ГЭ/мл против 3,550 (2,800–4,700) ГЭ/мл у пациенток группы сравнения ($p=0,02$); статистически значимо чаще регистрировали *Streptococcus* и *Staphylococcus* spp. – 3,270 (3,000–3,700) ГЭ/мл и 3,450 (3,200–3,600) ГЭ/мл против 1,030 (0,760–1,700) ГЭ/мл и 0,560 (0,120–1,200) ГЭ/мл в группе сравнения соответственно ($p<0,00001$); статистически значимо больше *Enterobacteriaceae* – 2,700 (1,700–3,300) ГЭ/мл против 0,950 (0,660–1,120) ГЭ/мл в группе сравнения ($p<0,00001$); *Gardnerella/Prevotella/porphyromonas* spp. – 2,310 (0,930–3,480) ГЭ/мл против 1,000 (0,000–1,860) ГЭ/мл ($p=0,003$); *Peptostreptococcus* spp. – 0,195 (0,000–1,560) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–0,000) ГЭ/мл ($p=0,032$); *Eubacterium* spp. – 1,355 (0,100–2,460) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–1,560) ГЭ/мл ($p=0,040$).

Заключение. Преобладание дисбиотических процессов в эндометрии у пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения вследствие возможного влияния микроорганизмов можно рассматривать как одну из основных причин формирования дефекта в области рубца на матке в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: дефект рубца на матке, хронический эндометрит, микробиом эндометрия

Для цитирования: Михельсон А.А., Телякова М.И., Лазукина М.В., Чистякова Г.Н., Устюжанин А.В., Варакин А.Н., Маслакова Т.А., Константинова Е.Д. Характеристика маточного микробиома у женщин с дефектом рубца на матке после кесарева сечения. Гинекология. 2023;25(3):348–352. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202353

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Согласно данным современной литературы частота выявления хронического эндометрита (ХЭ) у пациенток репродуктивного возраста находится в широком диапазоне, достигая 98% [1]. ХЭ представляет собой патологическое состояние эндометрия, характеризующееся персистирующим воспалительным процессом с инфильтрацией плазматических клеток в строму эндометрия. «Золотым стандартом» диагностики данной патологии является морфологическое исследование биоптатов эндометрия, которое позволяет обнаружить плазматические клетки, диссоциированное созревание между эпителием и стромой, а также выраженную прецедуальную реакцию и высокую пролиферативную активность стромальных клеток. Описанные гистологические признаки могут быть подтверждены окрашиванием гематоксилином и эозином, однако в некоторых случаях возникают трудности с обнаружением данных клеток в эндометрии

вследствие моноцитарной инфильтрации, стромального митоза и плазмодитоидного вида стромальных клеток.

В качестве дополнительной диагностики проводят иммуногистохимическое исследование эндометрия для выявления маркера плазматических клеток – CD138 – ввиду его хорошего окрашивания на их поверхности [2]. Роль этих клеток заключается в секрети большого количества антител, а также в контроле и регуляции aberrantных патогенов, предотвращающих прогрессирование острого воспаления. Согласно данным последних исследований у женщин с ХЭ изменяется сократительная способность матки вследствие аномальных субпопуляций лимфоцитов и измененного характера паракринных желез в эндометрии, что приводит к нарушению синхронизированного движения эндометрия и миометрия [3, 4].

В большинстве случаев ХЭ маскируется под клинику аномальных маточных кровотечений, тазовой боли и диспареунии, но чаще всего протекает бессимптомно. В течение

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Телякова Маргарита Ивановна – акушер-гинеколог, аспирант
ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: korovkari@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7142-8547

Михельсон Анна Алексеевна – д-р мед. наук, доц., рук. отд-ния сохранения репродуктивной функции ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: ann_lukach@list.ru; ORCID: 0000-0003-1709-6187

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

Чистякова Гузель Нуховна – д-р мед. наук, проф., рук. науч. отд. иммунологии и клинической микробиологии ФГБУ НИИ ОММ.
E-mail: guzel@niiommm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

[✉]Margarita I. Telyakova – Postgraduate Student, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: korovkari@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7142-8547

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

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

Gusel N. Chistyakova – D. Sci. (Med.), Prof., Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: guzel@niiommm.ru; ORCID: 0000-0002-0852-6766

Uterine microbiome in women with uterine scar defect after cesarean section: Prospective cohort study

Anna A. Mikhelson¹, Margarita I. Telyakova^{✉1}, Mariia V. Lazukina¹, Gusel N. Chistyakova¹, Alexander V. Ustyuzhanin¹, Anatoly N. Varaksin², Tatiana A. Maslakova², Ekaterina D. Konstantinova²

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

²Institute of Industrial Ecology, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the endometrial microbiota in patients with uterine scar defect after cesarean section.

Materials and methods. The study included 80 women of reproductive age. The main group included 50 patients with a uterus scar defect due to cesarean section; the comparison group included 30 women with a competent uterus scar due to cesarean section. Patients underwent a Pipelle endometrial biopsy on days 20–22 of the menstrual cycle using a double-lumen catheter that excludes sample contamination with vaginal and cervical microflora. A molecular genetic study of the endometrium was performed by real-time polymerase chain reaction using the Femoflor 16 reagent kit (DNA-Technology, Moscow). The DNA content in the specimen was measured using software and expressed in genome equivalent (GE) proportional to the number of microorganisms. The statistical data were processed using the Excel software package and SPSS Statistics 22.0.

Results. The study showed the following statistically significant differences: lower count of *Lactobacillus* spp. – 2.600 (1.430–3.600) GE/mL vs 3.550 (2.800–4.700) GE/mL in patients of the comparison group ($p=0.02$); higher count of *Streptococcus* and *Staphylococcus* spp. – 3.270 (3.000–3.700) GE/mL and 3.450 (3.200–3.600) GE/mL vs 1.030 (0.760–1.700) GE/mL and 0.560 (0.120–1.200) GE/mL in the comparison group, respectively ($p<0.00001$); higher count of *Enterobacteriaceae* – 2.700 (1.700–3.300) GE/mL vs 0.950 (0.660–1.120) GE/mL in the comparison group ($p<0.00001$); higher count of *Gardnerella/Prevotella/porphyromonas* spp. – 2.310 (0.930–3.480) GE/mL vs 1.000 (0.100–1.860) GE/mL ($p=0.003$); higher count of *Peptostreptococcus* spp. – 0.195 (0.000–1.560) GE/mL vs 0.000 (0.000–0.000) GE/mL ($p=0.032$); *Eubacterium* spp. – 1.355 (0.100–2.460) GE/mL vs 0.000 (0.000–1.560) GE/mL ($p=0.040$).

Conclusion. Endometrial dysbiosis in patients with a uterus scar defect after cesarean section due to the possible effects of microorganisms can be considered one of the leading causes of the formation of a uterus scar defect in the postoperative period.

Keywords: uterine scar defect, chronic endometritis, endometrial microbiome

For citation: Mikhelson AA, Telyakova MI, Lazukina MV, Chistyakova GN, Ustyuzhanin AV, Varaksin AN, Maslakova TA, Konstantinova ED. Uterine microbiome in women with uterine scar defect after cesarean section: Prospective cohort study. Gynecology. 2023;25(3):348–352. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202353

ние многих лет считалось, что полость матки стерильна благодаря барьерной функции слизистой цервикального канала. Данная гипотеза опровергнута, а современные исследования показали, что микроорганизмы обнаруживаются и в эндометрии. Кроме того, установлено, что микроорганизмы проникают через цервикальный канал благодаря функции перистальтического насоса матки.

Хронический воспалительный процесс в эндометрии, включающий избыточное накопление жидкости в клетках, повышение плотности стромальных клеток, инфильтраты плазматических клеток в строме, ассоциирован с колонизацией разными видами бактерий: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma* и *Ureaplasma* spp., *Candida* spp. [5]. Особая роль отводится микробным ассоциациям ввиду их более агрессивного воздействия.

В проведенных работах показано, что в эндометрии обитает большое количество видов условно-патогенных микроорганизмов – 129 штаммов: облигатные анаэробы – 61,4% (бактероиды, эубактерии, пептострептококки и др.),

микроаэрофилы – 31,8% (генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы – 6,8% (стрептококки группы В и D, эпидермальный стафилококк) [6, 7]. В исследовании Н. Verstraelen, включившем 19 женщин репродуктивного возраста, состав микробиома эндометрия представлен *Bacteroides xylanisolvens*, *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, неопределенными таксонами *Pelomonas*, *Lactobacillus crispatus* или *L. iners* в присутствии ядра *Bacteroides* [8].

По результатам современных исследований, в инфицировании эндометрия принимают участие в том числе представители вагинальной и цервикальной флоры [7]. Е. Cicinelli и соавт. сделали предположение, что, исследуя только вагинальный и цервикальный секрет, невозможно точно определить состав микробиоценоза эндометрия у пациенток с ХЭ. Авторы провели бактериальное исследование ткани эндометрия у 438 пациенток с ХЭ, однако патогены обнаружили только у 73%. Кроме того, в 32,6% случаев у пациенток с выявленными патогенными микроорганизмами в вагинальном секрете и в ткани эндометрия находятся те же виды бактерий [9].

Считается, что одной из причин ХЭ является не только присутствие микроорганизмов в эндометрии, но и их взаи-

Устюжанин Александр Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-бактериолог ФГБУ НИИ ОММ. E-mail: ust103@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8521-7652

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

Маслакова Татьяна Анатольевна – канд. физ.-мат. наук, науч. сотр. ФГБУН ИПЭ УрО. E-mail: t9126141139@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6642-9027

Константинова Екатерина Даниловна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ИПЭ УрО. E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2260-744X

Alexander V. Ustyuzhanin – Cand. Sci. (Med.), Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care. E-mail: ust103@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8521-7652

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

Tatiana A. Maslakova – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Institute of Industrial Ecology. E-mail: t9126141139@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6642-9027

Ekaterina D. Konstantinova – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Institute of Industrial Ecology. E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2260-744X

модействие с эндометриальным иммунитетом. В-лимфоциты находятся в базальном слое эндометрия на протяжении всего менструального цикла, составляя небольшой процент всех иммунных клеток этой области. При ХЭ ряд В-клеток не только инфильтрирует и агрегирует в строме функционального слоя эндометрия ввиду присутствия плазматических клеток, но и устремляется в просвет желез, проходя через железистые эпителиальные клетки, что связано с aberrантной экспрессией молекул адгезии и цитокинов, участвующих в экстравазации В-клеток [2]. В исследовании Y. Li и соавт. показано, что количество иммунных клеток в эндометрии у пациенток с ХЭ увеличено [10].

Необходимость пристального внимания к проблеме ХЭ связана с риском развития отдаленных последствий, приводящих к иммуносупрессии и нарушению процессов полноценной репарации тканей. Дисбаланс между микробиотой, гормональной и иммунной системами может приводить к неадекватным иммунным реакциям, подавлению иммунного ответа и доминированию патогенных бактерий над нормальной микрофлорой эндометрия. Данный механизм является основным звеном в патогенезе ХЭ [11].

Кроме того, ХЭ является одним из основных факторов риска развития осложнений после кесарева сечения, в том числе формирования неполноценного шва на матке [12]. Согласно данным мировой литературы травматизация миометрия во время операции приводит к неполноценным фазам пролиферации и репарации миометрия, тем самым создавая благоприятную среду для размножения микроорганизмов. Отсутствие корректной терапии на основании чувствительности антибактериальных препаратов к определенным микроорганизмам в послеоперационном периоде может привести к хроническому инфекционному процессу в эндометрии и в последующем к дефектам в зоне рубца на матке после операции кесарева сечения.

Материалы и методы

В исследование включили 80 женщин репродуктивного возраста. В 1-ю группу вошли 50 пациенток с дефектом рубца на матке после кесарева сечения, во 2-ю – 30 женщин с состоятельным рубцом на матке также после кесарева сечения. Данное проспективное когортное исследование проводили на базе ФГБУ НИИ ОММ. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие. Пациенткам выполняли пайпель-биопсию эндометрия на 20–22-й день менструального цикла двухпросветным катетером, исключая контаминацию образцов влагалищной и цервикальной микрофлорой. Для молекулярно-генетического исследования эндометрия применяли полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени, используя набор реагентов «Фемофлор 16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва); табл. 1. Количество ДНК искомого материала в образце определяли с помощью программного обеспечения и выражали в геном-эквиваленте (ГЭ), пропорциональном количеству микроорганизмов.

Для выявления дисбиоза и роли микроорганизмов в общей бактериальной массе проводили анализ относительного количества отдельных микроорганизмов, которое вычисляли как логарифм отношения количества определяемого микроорганизма к величине общей бактериальной массы. Для сбора, транспортировки и хранения всех групп микроорганизмов использовали среду AMIES, являющуюся модификацией среды STUART. Идентификацию культур осуществляли на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов. Культивирование микрофлоры эндометрия проводили

Таблица 1. Состав комплекта реагентов «Фемофлор 16»

Table 1. Composition of the Femoflor 16 reagent kit

Параметр	Определяемые показатели
Контроль	Взятие материала
	Положительный контроль
	Внутренний контрольный образец
Диагностика нормоценоза	Общая бактериальная масса
	<i>Lactobacillus</i> spp.
Аэробные микроорганизмы (факультативные анаэробы)	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.
	<i>Streptococcus</i> spp.
	<i>Staphylococcus</i> spp.
Анаэробные микроорганизмы (строгие анаэробы)	<i>G. vaginalis</i> / <i>Peptostreptococcus</i> spp.
	<i>Eubacterium</i> spp.
	<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.
	<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.
	<i>Prevotellabivialis</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.
	<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.
	<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.
	<i>Atopobium vaginae</i>
	<i>Mycoplasma</i> spp.
Микоплазмы	<i>Ureaplasma</i> spp. (<i>U. urealyticum</i> + <i>U. parvum</i>)
Грибы	<i>Candida</i> spp.

в аэробных и микроаэрофильных условиях. Для выделения лактобактерий и представителей условно-патогенной флоры использовали мясо-пептонный агар с добавлением донорской крови. Грибы рода *Candida* выращивали на среде Сабуро. Посевы инкубировали при температуре 37°C. Используя урогенитальный зонд типа А, производили взятие бактериального посева из цервикального канала.

В исследовании использовали методы математической статистики, реализованные в пакете прикладных программ Excel, SPSS Statistics 22.0. Оценку характера распределения проводили методами Колмогорова–Смирнова и Лиллиефорса. Для нормально распределенных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение, а для показателей с несимметричным распределением – медиану и квартили (нижняя и верхняя границы нормы). Поскольку для нормально распределенных показателей среднее значение близко к медиане, в табл. 2 для показателей микробиома использованы медианы для всех показателей (нормально и ненормально распределенных), а для сравнения медиан в двух группах применяли критерий Манна–Уитни.

Результаты

Средний возраст пациенток в группе с дефектом рубца на матке составил 33,6±3,86 года, в группе сравнения – 31,3±5,02 года ($p>0,05$). В обеих группах антропометрические показатели статистически значимо не различались, у женщин отмечены средние параметры роста и веса. Средний индекс массы тела находился в пределах нормальных значений, в основной группе – 24,1±4,54 кг, в группе сравнения – 24,1±2,58 кг ($p>0,05$). Пациентки обеих групп сопоставимы по наличию соматической патологии и гинекологическому анамнезу.

Бактериальный посев из цервикального канала выявил патогенную микрофлору у 15 (30%) пациенток с дефектом рубца на матке, в группе сравнения патогенной микрофлоры в цервикальном канале не обнаружено ($p<0,00001$). Особенности, выявленные при микробиологическом исследовании эндометрия, представлены в табл. 2. При изучении структуры микробиоты эндометрия не выявлено статистически значимых различий в показателях общей бактериальной

Таблица 2. Состав микробиома эндометрия у пациенток исследуемых групп

Table 2. Endometrial microbiome composition in patients of the study groups

Группа микроорганизмов	Определяемые показатели	1-я группа (медиана)	2-я группа (медиана)	p
Диагностика нормоценоза	Общая бактериальная масса	4,430 (3,500–5,210)	4,210 (3,670–5,420)	0,827
	<i>Lactobacillus</i> spp.	2,600 (1,430–3,600)	3,550 (2,800–4,700)	0,016
Аэробные микроорганизмы (факультативные анаэробы)	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	2,700 (1,700–3,300)	0,950 (0,660–1,120)	<0,00001
	<i>Streptococcus</i> spp.	3,270 (3,000–3,700)	1,030 (0,760–1,700)	<0,00001
	<i>Staphylococcus</i> spp.	3,450 (3,200–3,600)	0,560 (0,120–1,200)	<0,00001
Анаэробные микроорганизмы (строгие анаэробы)	<i>G. vaginalis/Prevotellabivia/Porphyromonas</i> spp.	2,310 (0,930–3,480)	1,000 (0,000–1,860)	0,003
	<i>Eubacterium</i> spp.	1,355 (0,100–2,460)	0,000 (0,000–1,560)	0,040
	<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	1,000 (0,000–1,780)	1,160 (0,600–1,510)	0,226
	<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	0,000 (0,000–1,970)	0,000 (0,000–1,900)	0,788
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,195 (0,000–1,560)	0,000 (0,000–0,000)	0,032
	<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	0,535 (0,000–2,800)	0,000 (0,000–1,340)	0,136
	<i>Mobiluncus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	1,205 (0,000–2,000)	1,340 (0,000–1,600)	0,434
	<i>A. vaginae</i>	0,070 (0,000–2,000)	0,000 (0,000–1,000)	0,120
	<i>Mycoplasma</i> spp.	0,000 (0,000–1,770)	0,000 (0,000–0,000)	0,056
Микоплазмы	<i>Ureaplasma</i> spp. (<i>U. urealyticum</i> + <i>U. parvum</i>)	0,000 (0,000–1,450)	0,000 (0,000–1,200)	0,472
Грибы	<i>Candida</i> spp.	0,000 (0,000–1,560)	0,000 (0,000–1,200)	0,561

Примечание. Полужирным выделены статистически значимые показатели.

массы у пациенток исследуемых групп. Опираясь на данный показатель, возможно оценить общее количество бактерий в пробе. Снижение количества общей бактериальной массы ниже пороговых значений может свидетельствовать о недостаточном заселении исследуемого биотопа бактериями.

Обращает на себя внимание более низкое содержание количества лактобактерий в эндометрии у пациенток с истонченным рубцом на матке – 2,600 (1,430–3,600) ГЭ/мл в отличие от данного показателя у пациенток группы сравнения – 3,550 (2,800–4,700) ГЭ/мл, что имело статистически значимые различия ($p=0,02$). *Lactobacillus* spp. составляют основу нормальной микрофлоры влагалища женщины. Абсолютный показатель их уровня в большинстве случаев не отличается от показателя общей бактериальной массы и составляет 106 и 108 для вагинальных соскобов, и он на порядок меньше для цервикального канала, однако стандартизированные показатели для эндометрия отсутствуют. В работе Н.А. Гомболевской показана высокая частота выявления *Lactobacillus* spp. в эндометрии у пациенток с ХЭ [13]. В среднюю стадию секреторной фазы путем апокриновой секреции в полость матки выделяется гликоген, который может служить субстратом для размножения лактобактерий [14].

При изучении группы аэробных микроорганизмов обнаружено, что у пациенток с дефектом рубца на матке статистически значимо чаще в эндометрии выявляются *Streptococcus* и *Staphylococcus* spp., чем у пациенток в группе сравнения, – 3,270 (3,000–3,700) ГЭ/мл и 3,450 (3,200–3,600) ГЭ/мл против 1,030 (0,760–1,700) ГЭ/мл и 0,560 (0,120–1,200) ГЭ/мл соответственно ($p<0,00001$). Кроме того, большее содержание *Enterobacteriaceae* также отмечено у пациенток с дефектом рубца на матке – 2,700 (1,700–3,300) ГЭ/мл против 0,950 (0,660–1,120) ГЭ/мл в группе сравнения ($p<0,00001$).

По данным Н.Д. Цыпурдеевой и соавт., состав микробиоты эндометрия при ХЭ характеризуется значительным увеличением частоты выявления стрептококков (в 8 раз; до 56%) и стафилококков (в 1,5 раза; до 80%) [15]. В исследовании Е. Cicinelli и соавт., изучавших роль микроорганизмов в развитии ХЭ, также отмечена высокая частота выявления стрептококков (28%) и стафилококков (5%) в эндометрии. Кроме того, авторы подчеркивают, что стрептококки и стафилококки значительно чаще определялись именно в эндометрии, чем в вагинальном секрете [16].

В группе пациенток с дефектом рубца на матке в образцах эндометрия выявлено значимое преобладание облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella/Prevotellabivia/Porphyromonas* spp. – 2,310 (0,930–3,480) ГЭ/мл против 1,000 (0,000–1,860) ГЭ/мл в группе сравнения ($p=0,003$); *Peptostreptococcus* spp. – 0,195 (0,000–1,560) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–0,000) ГЭ/мл во 2-й группе ($p=0,032$); *Eubacterium* spp. – 1,355 (0,100–2,460) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–1,560) ГЭ/мл в группе сравнения ($p=0,040$). В том числе у пациенток обеих групп зарегистрирована *Mycoplasma* spp. (*M. hominis* + *M. genitalium*) в эндометрии, однако статистически значимых различий не выявлено – 0,000 (0,000–1,770) ГЭ/мл против 0,000 (0,000–0,000) ГЭ/мл в группе сравнения ($p=0,056$). По данным А.М. Савичевой и соавт., микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом, такие как *G. vaginalis*, встречаются в биоптатах эндометрия в 11,03% случаев, *M. hominis* – в 9,65% случаев [17]. Урогенитальные уреоплазмы и дрожжеподобные грибы рода *Candida* не имели достоверных различий у пациенток обеих групп. Кроме того, группа российских ученых показала, что при ХЭ доминируют факультативно-анаэробные микроорганизмы *Streptococcus* spp. – 23,7%, энтеробактерии – 13%, *G. vaginalis* – 15,8% [18].

Заключение

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего исследования, указывают, что полость матки не является стерильной средой, а у пациенток с дефектом рубца на матке в ткани эндометрия преобладают как аэробные, так и анаэробные микроорганизмы. Присутствие в эндометрии у женщин репродуктивного возраста с дефектом рубца на матке *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* spp., *Gardnerella/Prevotellabivia/Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* и *Eubacterium* spp., возможно, указывает на хронический длительно протекающий воспалительный процесс и дисбиотические изменения в эндометрии.

Преобладание большого количества различных патогенных микроорганизмов в эндометрии может быть ассоциировано с развитием ХЭ у пациенток с дефектом рубца на матке после операции кесарева сечения и является одной из возможных причин формирования данной патологии в позднем послеоперационном периоде. Тем не менее роль

колонизации эндометрия данными микроорганизмами в развитии ХЭ до конца не изучена, что требует дальнейших исследований в этом направлении и введения стандартизированных показателей.

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 ФГБУ НИИ ОММ №12/20 от 28.09.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care №12/20 dated 28.09.2020. 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/References

1. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А., и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал*. 2017;98(1):27-34 [Radzinsky VE, Petrov YuA, Kalinina EA, et al. Pathogenic characteristics of selected types of chronic endometritis. *Kazan medical journal*. 2017;98(1):27-34 (in Russian)]. DOI:10.17750/KMJ2017-27
2. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-60. DOI:10.1111/jog.13937
3. Inoue T, Moran I, Shinnakasu R, et al. Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunol Rev*. 2018;283(1):138-49. DOI:10.1111/imr.12640
4. Baker JM, Chaser DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol*. 2018;9:208. DOI:10.3389/fimmu.2018.00208
5. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Волкова С.В., и др. Хронический эндометрит у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология*. 2020;22(3):15-20 [Orazov MR, Radzinsky VE, Volkova SV, et al. Chronic endometritis in women with endometriosis-

- associated infertility. *Gynecology*. 2020;22(3):15-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200174
6. Khan KN, Fujishita A, Masumoto H, et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;199:69-75. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.01.040
7. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):611.e1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2014.11.043
8. Verstraeten H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ*. 2016;4:e1602. DOI:10.7717/peerj.1602
9. 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.2017.05.016
10. Li Y, Yu S, Huang C, et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187-96.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.09.001
11. Chen P, Chen P, Guo Y, et al. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front Immunol*. 2021;12:748447. DOI:10.3389/fimmu.2021.748447
12. Шукина Н.А., Буянова С.Н., Чечнева М.А., и др. Органосберегающая операция у пациентки с некротическим эндометритом и несостоятельным швом на матке после кесарева сечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(4):80-4 [Shchukina NA, Buianova SN, Chechneva MA, et al. Organ-sparing surgery in a patient with necrotic endometritis and an incompetent uterine scar after cesarean section. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(4):80-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201616480-84
13. Гомболевская Н.А. Совершенствование диагностики и терапии хронического эндометрита у женщин в репродуктивном периоде: специальность 14.01.01 Акушерство и гинекология: автореферат: дис. ... канд. мед. наук. М.: 2016 [Gombolevskaia NA. Sovershenstvovanie diagnostiki i terapii khronicheskogo endometrita u zhenshchin v reproduktivnom periode: spetsial'nost' 14.01.01 Akusherstvo i ginekologiya: avtoreferat: dis. ... kand. med. nauk. Moscow: 2016 (in Russian)].
14. Орлова В.С., Набережнев Ю.И. Состояние и регуляция нормального микробиоценоза влагалища. Научные ведомости. Серия Медицина. *Фармация*. 2011;22(117):15-21 [Orlova VS, Naberezhnev YuL. Condition and regulation of normal microbiocenosis of the vaginal. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2011;22(117):15-21 (in Russian)].
15. Цыпурдеева Н.Д., Шипицына Е.В., Савичева А.М., и др. Состав микробиоты эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения. Есть ли связь? *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):5-15 [Tsypurdeeva ND, Shipitsyna EV, Savicheva AM, et al. Composition of endometrial microbiota and chronic endometritis severity in patients with in vitro fertilization failures. Is there any connection? *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(2):5-15 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD6725-15
16. 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
17. Савичева А.М., Тапильская Н.И. Микробиом и виром органов репродукции – клиническое значение для акушера-гинеколога. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(2):134-5 [Savicheva AM, Tapilskaya NI. Microbiome and virome of reproductive organs – clinical significance for obstetrician and gynecologist. *Problemy meditsinskoi mikologii*. 2021;23(2):134-5 (in Russian)].
18. Марченко Л.А., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В., и др. Клинические и микробиологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(9-10):44-51 [Marchenko LA, Chernukha GE, Yakushevskaya OV. Clinical and Microbiological Aspects of Chronic Endometritis in Women of Reproductive Age. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(9-10):44-51 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023

Молекулярно-генетические детерминанты развития стрессового недержания мочи у женщин

А.А. Михельсон¹, Е.В. Луговых^{✉1}, М.В. Лазукина¹, Т.Б. Третьякова¹, А.Н. Вараксин²,
Е.Д. Константинова²

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

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

Аннотация

Цель. Выявить молекулярно-генетические детерминанты развития стрессового недержания мочи (СНМ) у женщин.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование, включившее 120 женщин. Первую группу (основную) составили 80 женщин с СНМ. Во вторую группу (группу сравнения) включены 40 женщин без СНМ. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Excel, SPP Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Для количественных показателей с нормальным распределением указывали среднее значение и стандартное отклонение. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий для количественных признаков с нормальным распределением осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Для качественных показателей указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез использован критерий хи-квадрат.

Результаты. Молекулярно-генетическими предикторами развития СНМ у женщин является носительство полиморфизмов гена эстрогенового рецептора *ESR1*: -351_G и гена коллагена I типа *COL1A1*:1546_T. Данные полиморфизмы можно оценить как генотипы «риска» развития данной патологии, так как их носительство увеличивает риск развития СНМ.

Заключение. Генетически обусловленные нарушения функции эстрогеновых рецепторов и синтеза коллагеновых волокон I типа могут являться одним из важнейших механизмов реализации стрессовой инконтиненции. Исследование молекулярно-генетических детерминант стрессовой инконтиненции может обеспечить более глубокое понимание патогенетических механизмов возникновения данного патологического состояния и, соответственно, обосновать персонализированный подход к хирургической коррекции.

Ключевые слова: молекулярно-генетическое исследование, генетические детерминанты, стрессовое недержание мочи

Для цитирования: Михельсон А.А., Луговых Е.В., Лазукина М.В., Третьякова Т.Б., Вараксин А.Н., Константинова Е.Д. Молекулярно-генетические детерминанты развития стрессового недержания мочи у женщин. Гинекология. 2023;25(3):353–358. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202354

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Molecular genetic determinants of stress urinary incontinence in women: Prospective comparative study

Anna A. Mikhelson¹, Evgeniia V. Lugoviykh^{✉1}, Mariia V. Lazukina¹, Tatyana B. Tretyakova¹, Anatoly N. Varaksin²,
Ekaterina D. Konstantinova²

¹Ural Research Institute of Maternal and Childhood Protection, Yekaterinburg, Russia;

²Institute of Industrial Ecology, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. To identify the molecular genetic determinants of stress urinary incontinence (UI) in women.

Materials and methods. A comparative study involving 120 women was conducted. Group 1 (main group) included 80 women with UI. Group 2 (comparison group) included 40 women without UI. Statistical data processing was performed using the Excel software package, SPP Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). The mean and standard deviation were reported for quantitative variables with a normal distribution. The statistical hypotheses on the absence of intergroup differences for quantitative variables with normal distribution were verified using Student's test. The absolute and relative values (in percent) were reported for qualitative variables. The chi-square test was used to verify the statistical hypotheses.

Results. Molecular genetic predictors of UI in women are the carriage of polymorphisms of the estrogen receptor gene *ESR1*: -351_G and the type I collagen gene *COL1A1*:1546_T. These polymorphisms can be considered as genotypes of "risk" since their carriage is associated with an increased risk of UI.

Conclusion. Genetically determined disorders of the estrogen receptor function and type I collagen synthesis can be one of the essential mechanisms of stress incontinence occurrence. Studying molecular genetic determinants of stress incontinence can provide a deeper understanding of its pathogenetic mechanisms and develop a personalized approach to surgical correction.

Keywords: molecular genetic study, genetic determinants, stress urinary incontinence

For citation: Mikhelson AA, Lugoviykh EV, Lazukina MV, Tretyakova TB, Varaksin AN, Konstantinova ED. Molecular genetic determinants of stress urinary incontinence in women: Prospective comparative study. Gynecology. 2023;25(3):353–358. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202354

Информация об авторах / Information about the authors

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

Михельсон Анна Алексеевна – д-р мед. наук, доц., рук. отд. сохранения
репродуктивной функции, зав. гинекологическим отд-нием
ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества».
ORCID: 0000-0003-1709-6187

Лазукина Мария Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. сохранения
репродуктивной функции ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства
и младенчества». ORCID: 0000-0002-0525-0856

✉Evgeniia V. Lugoviykh – Graduate Student, Ural Research Institute
of Maternal and Childhood Protection. E-mail: usovaev94@gmail.com;
ORCID: 0000-0003-4687-6764

Anna A. Mikhelson – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural Research Institute
of Maternal and Childhood Protection. ORCID: 0000-0003-1709-6187

Mariia V. Lazukina – Cand. Sci. (Med.), Ural Research Institute of Maternal
and Childhood Protection. ORCID: 0000-0002-0525-0856

Введение

Стрессовое недержание мочи (СНМ) и пролапс тазовых органов (ПТО) являются серьезной проблемой современной медицины, несмотря на большое количество отечественных и зарубежных исследований, посвященных выявлению факторов риска, уточнению этиологии, патогенеза и разработке новых видов оперативных вмешательств [1, 2].

Недержание мочи (НМ) и опущение тазовых органов являются мультифакторными заболеваниями. К их развитию предрасполагают акушерско-гинекологические факторы: беременность и родоразрешение *per vias naturales*, эпизио- или перинеотомия в анамнезе, сопровождающаяся травматизацией мышечно-фасциальных и нервных структур тазового дна [3–5]. Утрата чувствительности органов мочеполювой системы к овариальным гормонам и закономерное снижение их уровня при наступлении менопаузы также относятся к предикторам развития СНМ и ПТО. Ожирение, курение, заболевания бронхолегочной системы, хронические запоры, ор-ганоуносящие операции в анамнезе – значимые провоцирующие факторы [6, 7]. Интересным является тот факт, что даже при совокупности нескольких предикторов развития СНМ и ПТО не всегда заболевание манифестирует клинически или, наоборот, развивается у женщины без факторов риска [8].

Возникновение тазовых и уродинамических нарушений у женщин в репродуктивном возрасте при отсутствии родов в анамнезе указывает на генетически опосредованную природу заболеваний. Данные, полученные при исследовании детей из двоен монохориального типа плацентации, также свидетельствуют в пользу генетической природы возникновения НМ и ПТО. Кратно возрастает риск развития данных заболеваний и в семьях, где среди ближайших родственников диагностированы НМ или опущение тазовых органов [9]. Системная дисплазия соединительной ткани, характеризующаяся патологическим синтезом структур соединительной ткани, играет важную роль в развитии ПТО и СНМ у данной когорты женщин. Большой интерес для исследователей во всем мире представляет изучение молекулярно-генетических детерминант развития соединительнотканых заболеваний. Клинически значимым является соотношение коллагена I и III типов. Известно, что преобладание в соединительной ткани коллагена I обеспечивает ее механическую функцию. В ходе регионального проекта, выполненного в 2017–2018 гг., отобраны женщины с носительством полиморфизмов генов коллагена I и III типов и выявлена протективная роль аллеля A гена COL3A1 в реализации ПТО [10].

В ряде исследований представлены результаты, демонстрирующие более высокий риск развития СНМ и ПТО у женщин с полиморфизмом генов коллагена и матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-2, MMP-9) [11, 12]. Исследование по изучению особенностей полиморфизмов генов N-ацетилтрансферазы 2, глутатион-S-трансферазы у пациенток с ПТО и СНМ, проведенное в ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта», подтверждает гипотезу о значимом вкладе наследственной системной дисплазии соединительной ткани в реализацию тазовых и уродинамических

дисфункций [13]. Все сказанное подтверждает влияние генетических факторов на развитие СНМ и ПТО.

Цель исследования – выявить молекулярно-генетические детерминанты развития СНМ.

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование, включившее 120 женщин. Исследование проводилось на базе гинекологического отделения ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества».

Первую группу (основную) составили 80 пациенток с СНМ. Во вторую группу (группу сравнения) включены 40 пациенток, которые не страдают СНМ. Возраст женщин в обеих группах наблюдения составил от 55 до 75 лет.

Критерии включения в основную группу исследования: возраст 55–75 лет, наличие СНМ в сочетании с цистоцеле I–II стадии согласно классификации POP-Q, информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: возраст женщин менее 55 и более 75 лет, прием менопаузальной гормональной терапии, неврологические заболевания у больных, перенесших спинальную травму, черепно-мозговую травму и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, гиперактивный мочевой пузырь по данным уродинамического исследования, онкологические заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, ПТО III–IV стадии по POP-Q, рецидивные формы СНМ. Критерием исключения из исследования был отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе.

Материалы и методы

Молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе лаборатории генетики отделения лабораторных методов исследования ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества», где всем пациентам проведено типирование полиморфизма генов, кодирующих белки, участвующие в формировании соединительной ткани (COL1A1:-1997 C>A, COL1A1:1546 G>T), генов рецепторов к эстрогену (ESR1:-397 T>C, ESR1:-351 A>G). ДНК выделяли из 0,5 мл венозной крови, взятой в пробирку с этилендиаминтетраацетатом в качестве антикоагулянта, с помощью реагентов «Проба ГС-Генетика» (ООО «НПО «ДНК-Технология»). Для исследования взято не менее 1,0 нг геномной ДНК. Генотипирование образцов по аллельным вариантам исследуемых генов проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени со снятием кривых плавления продуктов амплификации. Анализ результатов полимеразной цепной реакции проводили в автоматическом режиме программного обеспечения детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО «ДНК-Технология», Россия).

Обработка статистических данных проведена с использованием Excel, SPP Statistics 22.0, Statistica for Windows 10 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Для количес-

Третьякова Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр., рук. лаб. генетики ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества». ORCID: 0000-0002-5715-7514

Вараксин Анатолий Николаевич – д-р физ.-мат. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ИПЭ. ORCID: 0000-0003-2689-3006

Константинова Екатерина Даниловна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. математического моделирования в экологии и медицине ФГБУН ИПЭ. E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2260-744X

Tatyana B. Tretyakova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural Research Institute of Maternal and Childhood Protection. ORCID: 0000-0002-5715-7514

Anatoly N. Varaksin – D. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Institute of Industrial Ecology. ORCID: 0000-0003-2689-3006

Ekaterina D. Konstantinova – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Institute of Industrial Ecology. E-mail: konstantinovaekateri@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2260-744X

твенных показателей указывали среднее значение и стандартное отклонение. Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий для признаков с нормальным распределением осуществляли с помощью критерия Стьюдента. Для качественных показателей указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез использован критерий χ^2 .

Результаты

Возраст пациенток основной группы составил $61,96 \pm 5,63$ года, группы сравнения – $61,10 \pm 5,23$ года; $p > 0,05$. Группы наблюдения были сопоставимы по антропометрическим показателям. Средняя масса тела женщин с СНМ

составила $79,31 \pm 11,24$ кг, средний рост – $162,00 \pm 6,29$ см, в группе сравнения – $76,73 \pm 11,55$ кг и $163,08 \pm 6,07$ см. Средний индекс массы тела (ИМТ) в основной группе составил $30,29 \pm 4,49$ кг/м², в группе сравнения – $28,92 \pm 4,54$ кг/м² ($p > 0,05$). Средний показатель ИМТ у женщин с СНМ соответствовал ожирению 1-й степени согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, в то время как средний показатель ИМТ в группе сравнения находился в пределах нормальных значений.

Результаты молекулярно-генетического типирования полиморфных вариантов генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон I типа соединительной ткани (*COL1A1*:1997 C>A, *COL1A1*:1546 G>T) и генов эстрогеновых рецепторов (*ESR1*:397 T>C, *ESR1*:351 A>G), свидетельствуют, что характер распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов в группах соответствует равновесию Харди–Вайнберга (табл. 1).

При анализе распределения генотипов по полиморфным маркерам исследуемых генов выявлено, что вариант гена *GG* эстрогенового рецептора *ESR1*:351 [отношение шансов – ОШ 3,182 (95% доверительный интервал – ДИ 1,114; 9,089); $p < 0,05$] и вариант гена *TT* гена *COL1A1*:1546 [ОШ 2,887 (95% ДИ 1,079; 7,722); $p < 0,05$] регистрировались значимо чаще у пациенток с СНМ, чем у пациенток группы сравнения (табл. 2, рис. 1).

Исследование частот аллелей по полиморфным локусам исследуемых генов (табл. 3, рис. 2) показало значимые разли-

Таблица 1. Анализ соответствия распределения исследуемых генотипов закону Харди–Вайнберга

Table 1. Analysis of the compliance of the distribution of the studied genotypes with the Hardy–Weinberg law

Ген	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)	
	χ^2	p	χ^2	p
<i>COL1A1</i> :1997 C>A	1,213	0,545	5,184	0,075
<i>COL1A1</i> :1546 G>T	6,005	0,005	1,423	0,491
<i>ESR1</i> :397 T>C	0,313	0,855	0,648	0,723
<i>ESR1</i> :351 A>G	9,709	0,008	0,648	0,723

Таблица 2. Распределение частот генотипов по полиморфным маркерам исследуемых генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон I типа соединительной ткани и генов эстрогеновых рецепторов, в группах наблюдения

Table 2. Distribution of genotypes by polymorphic markers of the studied genes regulating the type I collagen synthesis and estrogen receptor genes in study groups

Ген/генотип	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
<i>COL1A1</i> :1997 CC	30	37,5	22	55	3,326	0,069	0,491	0,227	1,060
<i>COL1A1</i> :1997 CA	34	42,5	11	27,5	2,560	0,110	1,949	0,855	4,400
<i>COL1A1</i> :1997 AA	16	20,0	7	17,5	0,108	0,743	1,179	0,441	3,148
<i>COL1A1</i> :1546 GG	24	30,0	16	40,0	1,200	0,274	0,643	0,291	1,421
<i>COL1A1</i> :1546 GT	29	36,25	18	45,0	1,373	0,242	0,695	0,321	1,504
<i>COL1A1</i> :1546 TT	27	33,75	6	15,0	4,702	0,031	2,887	1,079	7,722
<i>ESR1</i> :397 TT	30	37,5	20	50	1,714	0,191	0,600	0,279	1,293
<i>ESR1</i> :397 TC	36	45	15	37,5	0,614	0,434	1,364	0,627	2,966
<i>ESR1</i> :397 CC	14	17,5	5	12,5	0,500	0,480	1,485	0,494	4,462
<i>ESR1</i> :351 AA	29	36,25	20	50	2,087	0,149	0,569	0,263	1,227
<i>ESR1</i> :351 AG	26	32,5	15	37,5	0,296	0,587	0,802	0,363	1,773
<i>ESR1</i> :351 GG	25	31,25	5	12,5	5,00	0,026	3,182	1,114	9,089

Таблица 3. Распределение частот аллелей по полиморфным маркерам исследуемых генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон I типа соединительной ткани и генов эстрогеновых рецепторов, в группах наблюдения

Table 3. Distribution of alleles by polymorphic markers of the studied genes regulating the type I collagen synthesis and estrogen receptor genes in study groups

Ген/аллель	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
<i>COL1A1</i> :1997 C	94	58,75	55	68,75	2,266	0,133	0,647	0,367	1,142
<i>COL1A1</i> :1997 A	66	41,25	25	31,25			1,545	0,875	2,726
<i>COL1A1</i> :1546 G	77	48,12	50	62,5	4,423	0,036	0,557	0,322	0,964
<i>COL1A1</i> :1546 T	83	51,83	30	37,5			1,797	1,038	3,110
<i>ESR1</i> :397 T	96	60,0	55	68,75	1,750	0,186	0,682	0,386	1,204
<i>ESR1</i> :397 C	64	40,0	25	31,25			1,467	0,830	2,590
<i>ESR1</i> :351 A	84	52,5	55	68,75	5,778	0,017	0,502	0,285	0,884
<i>ESR1</i> :351 G	76	47,5	25	31,25			1,990	1,131	3,504

Рис. 1. ОШ развития СНМ в зависимости от генотипа женщин основной группы и группы сравнения по полиморфным вариантам исследуемых генов.

Fig. 1. The odds ratio for stress urinary incontinence occurrence depending on the genotype of the women of the main and comparison groups by the polymorphic variants of the studied genes.

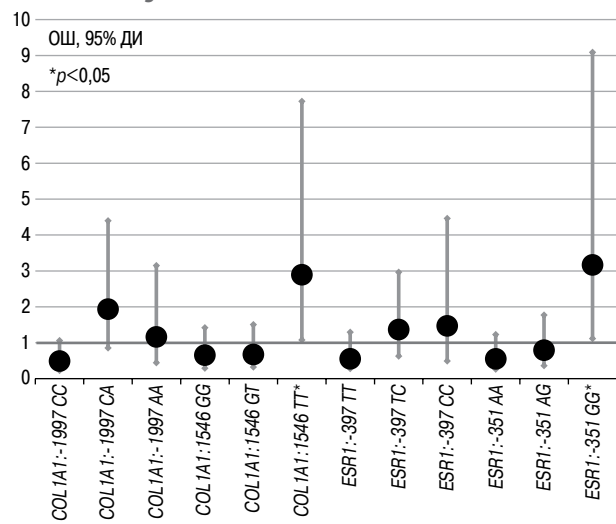
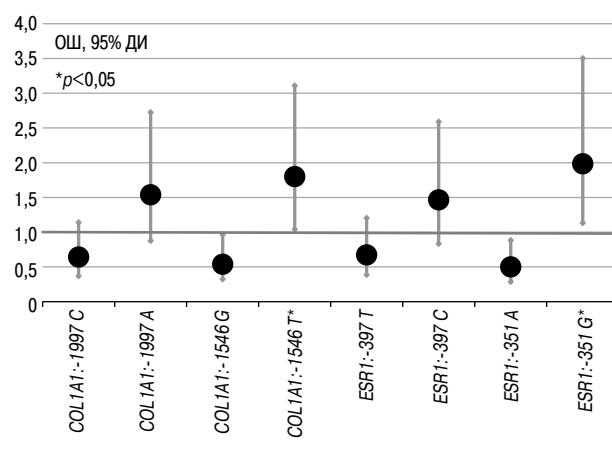


Рис. 2. Распределение частот аллелей по полиморфным маркерам исследуемых генов.

Fig. 2. Distribution of allele frequencies by polymorphic markers of the studied genes.



Результаты проведенного анализа доминантной модели распределения частот генотипов (табл. 5, рис. 4) не выявили статистической значимости полиморфных маркеров исследуемых генов в основной группе и группе сравнения.

Обсуждение

При проведении молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов, регулирующих синтез коллагеновых волокон I типа и генов рецепторов эстрогенов, в нашем исследовании выявлены следующие особенности. Генотип GG гена эстрогеновых рецепторов *ESR1*:-351 A>G и генотип TT гена *COL1A1*:-1546 G>T обнаружены статистически значимо чаще у пациенток с СНМ, чем у пациенток без СНМ. Напротив, у пациенток группы сравнения чаще встречались генотипы, содержащие аллель A гена *ESR1*:-351 A>G и аллель G гена *COL1A1*:-1546 G>T в гетерозиготных и гомозиготных состояниях.

По данным проведенного анализа распределения частот аллелей по полиморфным локусам исследуемых генов получены статистически значимые различия в частоте полиморфного аллеля G гена *ESR1*:-351 и аллеля T гена *COL1A1*:-1546. У женщин с СНМ носительство минорного аллеля G полиморфного маркера *ESR1*:-351 A>G встречается чаще, чем у женщин без СНМ. Носительство аллеля T полиморфного маркера *COL1A1*:-1546 G>T обнаружено статистически значимо чаще у пациенток основной группы, чем у женщин группы сравнения.

чия в частоте полиморфных аллелей G гена *ESR1*:-351 A>G и T *COL1A1*:-1546 G>T. У женщин с СНМ вариантный аллель G гена *ESR1*:-351 выявлен статистически значимо чаще, чем у пациенток группы сравнения [ОШ 1,990 (95% ДИ 1,131; 3,504); $p=0,017$]. Также у женщин с СНМ значимо чаще выявлен вариантный аллель T гена *COL1A1*:-1546 G>T [ОШ 1,797 (95% ДИ 1,038; 3,110); $p=0,036$].

Для определения вероятного влияния генотипа на риск развития СНМ использованы рецессивная и доминантная модели распределения частот генотипов изучаемых генов у пациенток обеих групп.

При анализе рецессивной модели распределения частот генотипов (табл. 4, рис. 3) у женщин основной группы выявлены статистически значимо большие частоты полиморфного аллеля G гена *ESR1*:-351 и аллеля T гена *COL1A1*:-1546. Таким образом, генотип GG гена *ESR1*:-351 [ОШ 3,182 (95% ДИ 1,079; 7,722); $p<0,05$] и генотип TT гена *COL1A1*:-1546 [ОШ 2,887 (95% ДИ 1,114; 9,089); $p<0,05$] можно расценивать как генотипы «риска» развития СНМ, так как их носительство увеличивает риск развития данного заболевания.

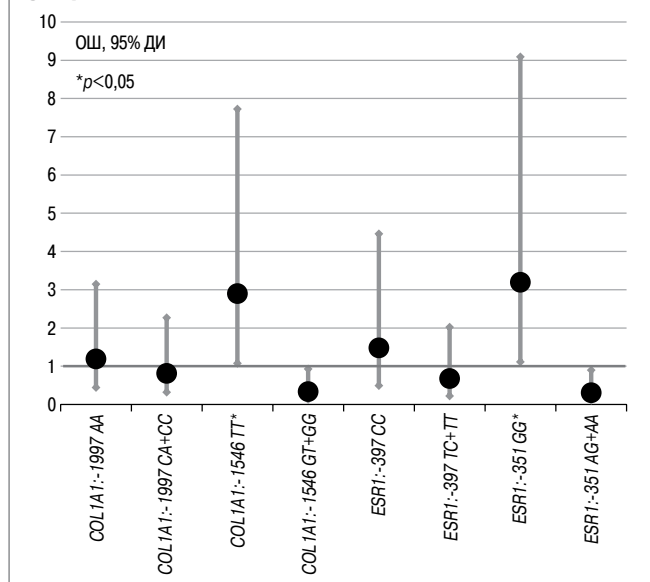
Таблица 4. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (рецессивная модель)

Table 4. Distribution of genotypes by polymorphic variants of the studied genes in women of the main and comparison groups (recessive model)

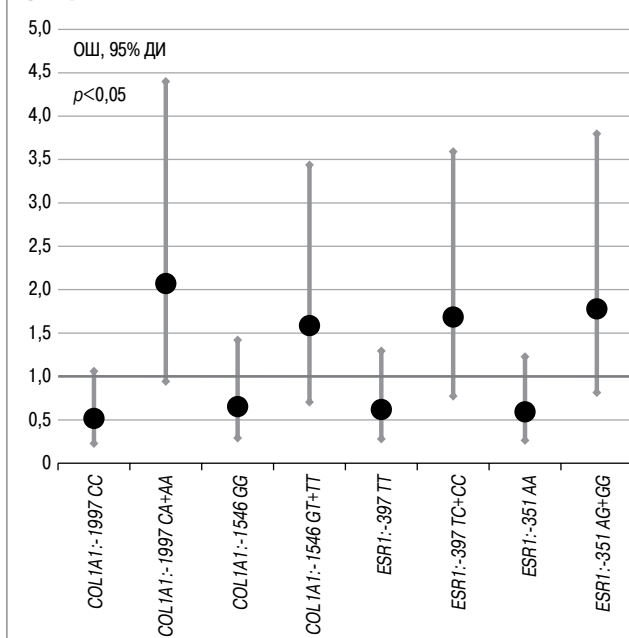
Ген/полиморфизм	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
COL1A1:-1997 AA	16	20,0	7	17,5	0,108	0,743	1,179	0,441	3,148
COL1A1:-1997 CA+CC	64	80,0	33	82,5			0,848	0,318	2,266
COL1A1:-1546 TT	27	21,25	6	17,5	4,702	0,031	2,887	1,079	7,722
COL1A1:-1546 GT+GG	53	78,75	34	82,5			0,346	0,130	0,927
ESR1:-397 CC	14	17,5	5	12,5	0,500	0,480	1,485	0,494	4,462
ESR1:-397 TC+TT	66	82,5	35	87,5			0,673	0,224	2,024
ESR1:-351 GG	25	31,25	5	12,5	5,00	0,026	3,182	1,114	9,089
ESR1:-351 AG+AA	55	68,75	35	87,5			0,314	0,110	0,898

Таблица 5. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (доминантная модель)**Table 5. Distribution of genotypes by polymorphic variants of the studied genes in women of the main and comparison groups (dominant model)**

Ген/полиморфизм	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=40)		χ^2	p	ОШ	95% ДИ	
	n	%	n	%					
COL1A1:-1997 CC	30	37,5	22	55,0	3,33	0,07	0,491	0,227	1,060
COL1A1:-1997 CA+AA	50	62,5	18	45,0			2,037	0,943	4,400
COL1A1:-1546 GG	24	37,5	16	45,0	1,200	0,274	0,643	0,291	1,421
COL1A1:-1546 GT+TT	56	62,5	24	55,0			1,556	0,704	3,438
ESR1:-397 TT	30	37,5	20	50,0	2,42	0,19	0,600	0,279	1,293
ESR1:-397 TC+CC	50	62,53	20	50,0			1,667	0,774	3,591
ESR1:-351 AA	29	36,25	20	50,0	2,09	0,15	0,569	0,263	1,227
ESR1:-351 AG+GG	51	63,75	20	50,0			1,759	0,815	3,796

Рис. 3. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (рецессивная модель).**Fig. 3. Distribution of genotypes by polymorphic variants of the studied genes in women of the main and comparison groups (recessive model).**

Таким образом, аллель G и генотип GG гена *ESR1*:-351 A>G и аллель T и генотип TT гена *COL1A1*:-1546 G>T можно расценивать как аллели и генотипы «риска» развития СНМ, так как их носительство увеличивает риск данного заболевания. Напротив, присутствие в генотипах вариантных аллелей A гена *ESR1*:-351 A>G и G гена *COL1A1*:-1546 G>T в гомо- или гетерозиготных состояниях обладает протективным эффектом в реализации СНМ. Генетически опосредованная дисфункция эстрогеновых рецепторов и нарушение синтеза коллагеновых волокон I типа могут являться одними из основополагающих механизмов возникновения СНМ в сочетании с цистоцеле. Китайскими исследователями определена ассоциация генотипа AG гена *ESR1* rs17847075 в доминантной модели ($p=0,008$) или гетерозиготной модели ($p=0,045$) и генотипа TC гена *ESR1* rs2234693 в доминантной модели ($p=0,008$) или гетерозиготной модели ($p=0,028$) с высокой вероятностью развития ПТО и СНМ, что совпадает с данными, полученными в нашем исследовании [14]. Согласно другим исследованиям к факторам риска возникновения ПТО и СНМ могут быть отнесены ассоциации локусов инсерционно-делеционного полиморфизма и поли-

Рис. 4. Распределение частот генотипов по полиморфным вариантам исследуемых генов у женщин основной группы и группы сравнения (доминантная модель).**Fig. 4. Distribution of genotypes by polymorphic variants of the studied genes in women of the main and comparison groups (dominant model).**

морфизма типа варьирующего числа tandemных повторов гена *COL3A1*, полиморфизма гена *COL1A1* и гена рецептора витамина D [15].

Носительство полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием СНМ в сочетании с цистоцеле, обуславливает изменения на клеточном и тканном уровнях, проявляясь в виде морфологической трансформации парауретральной ткани.

Заключение

Генетически обусловленные нарушения функции эстрогеновых рецепторов и синтеза коллагеновых волокон I типа могут являться одним из важнейших механизмов реализации стрессовой инконтиненции. Исследование молекулярно-генетических детерминант стрессовой инконтиненции может обеспечить более глубокое понимание патогенетических механизмов возникновения данного патологического состояния и, соответственно, обосновать персонализированный подход к хирургической коррекции.

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Campeau L, Campeau L, Gorbachinsky I, et al. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes. *BJU International*. 2011;108(8):1240-7. DOI:10.1111/j.1464-410X.2011.10385.x
2. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T, et al. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(4):326-35. DOI:10.1016/j.ajog.2014.04.006
3. Blomquist JL, Muñoz A, Carroll M, Handa VL. Association of delivery mode with pelvic floor disorders after childbirth. *JAMA*. 2018;320(23):2438-47. DOI:10.1001/jama.2018.18315
4. Dietz HP, Wilson PD, Milsom I. Maternal birth trauma: why should it matter to urogynaecologists? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(5):441-8. DOI:10.1097/GCO.0000000000000304
5. Huemer H. Pelvic organ prolapse. *Ther Umsch*. 2019;73(9):553-8 (in German). DOI:10.1024/0040-5930/a001037
6. Manning S. Genital complaints at the extremes of age. *Emerg Med Clin North Am*. 2019;37(2):193-205. DOI:10.1016/j.emc.2019.01.003
7. Wu JM, Matthews CA, Conover MM, et al. Lifetime risk of stress incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1201-6. DOI:10.1097/AOG.0000000000000286
8. Iglesia CB, Smithling KR. Pelvic organ prolapse. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):179-85.
9. Samimi P, Jones SH, Giri A. Family history and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J*. 2021;32:759-74. DOI:10.1007/s00192-020-04559-z
10. Устюжина А.С., Солодилова М.А., Полоников А.В., и др. Влияние генов COL1A1 и COL3A1 на пролапс тазовых органов у женщин. *Здравоохранение Таджикистана*. 2020;2:54-61 [Ustiuzhina AS, Solodilova MA, Polonikov AV, et al. Vliianie genov COL1A1 i COL3A1 na prolaps tazovykh organov u zhenshchin. *Zdravookhranenie Tadzhikistana*. 2020;2:54-61 (in Russian)].
11. Chen HY, Lin WY, Chen YH, et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;14:222-4.
12. Апокина А.Н. Прогнозирование эффективности хирургической коррекции пролапса тазовых органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012 [Apokina AN. Prognozirovanie effektivnosti khirurgicheskoi korrektsii prolapsa tazovykh organov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2012 (in Russian)].
13. Русина Е.И., Беженарь В.Ф., Иващенко Т.Э., и др. Особенности полиморфизма генов NAT2, GSTT1, GSTM1 у женщин с пролапсом тазовых органов и стрессовым недержанием мочи. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2014;2:36-40 [Rusina EI, Bezhenar' VF, Ivashchenko TE, et al. Osobennosti polimorfizma genov NAT2, GSTT1, GSTM1 u zhenshchin s prolapsom tazovykh organov i stressovym nederzhaniem mochi. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2014;2:36-40 (in Russian)].
14. Abulaizi A, Abula A, Ababaikeli G, et al. Identification of pelvic organ prolapse risk susceptibility gene SNP locus in Xinjiang women. *Int Urogynecol J*. 2020;31(1):123-30.
15. Мехтиева Э.Р., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., и др. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина D в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин. *Практическая медицина*. 2017;7:102-5 [Mekhtieva ER, Iashchuk AG, Zainullina RM, et al. Rol' polimorfizma genov kollagena 1-go i 3-go tipov, gena retseptorov vitamina D v vzniknovenii nesostoiatel'nosti tazovogo dna u zhenshchin. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;7:102-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023

Тактика ведения пациенток с вульвовагинальной атрофией и аномальными результатами цитологии

Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, А.Н. Мгерян[✉], Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова, Е.А. Межевитинова

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

Аннотация

Для практической работы врачей – акушеров-гинекологов представлен материал по ведению пациенток с вульвовагинальной атрофией и аномальными результатами цитологии.

Ключевые слова: вульвовагинальная атрофия, цитологическое исследование шейки матки, Гинофлор Э

Для цитирования: Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р., Межевитинова Е.А. Тактика ведения пациенток с вульвовагинальной атрофией и аномальными результатами цитологии. Гинекология. 2023;25(3):360–363. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202339

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

Management of patients with vulvovaginal atrophy and cytological abnormalities

Niso M. Nazarova, Vera N. Prilepskaya, Anna N. Mgeryan[✉], Elmira R. Dovletkhanova, Patimat R. Abakarova, Elena A. Mezhevitinova

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

Abstract

The data on managing patients with vulvovaginal atrophy and abnormal cytological results are provided for obstetrician-gynecologists.

Keywords: vulvovaginal atrophy, cytological examination of the cervix, Gynoflor E

For citation: Nazarova NM, Prilepskaya VN, Mgeryan AN, Dovletkhanova ER, Abakarova PR, Mezhevitinova EA. Management of patients with vulvovaginal atrophy and cytological abnormalities. Gynecology. 2023;25(3):360–363. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202339

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Мгерян Анна Нерсесовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: docanna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0574-1230

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

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

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

Абакарова Патимат Рапиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: p_abakarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8243-5272

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

[✉]**Anna N. Mgeryan** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: docanna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0574-1230

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

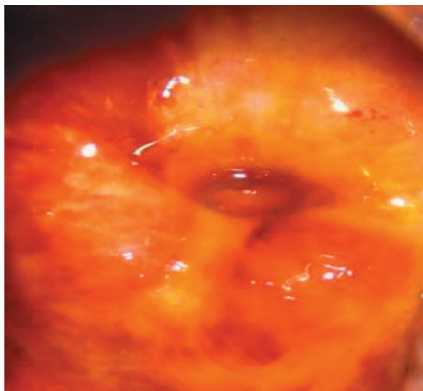
Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_prilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-3993-7629

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

Patimat R. Abakarova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: p_abakarova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-8243-5272

Elena A. Mezhevitinova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: mejevitinova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-9065

Код по МКБ-10	
N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит	
N95.3 Состояние, связанное с искусственно вызванной менопаузой	
ВВА – это истончение слизистой влагалища и вульвы, ассоциированное со снижением уровня эстрогенов. ВВА встречается у 15% женщин в перименопаузе и у 80% в постменопаузе	
<i>ВВА представляет диагностическую проблему, так как может имитировать HSIL ввиду недостаточной зрелости клеток и нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения и приводить к ложной интерпретации результатов цитологического исследования</i>	
Этиология	Слизистая оболочка влагалища атрофируется при резком снижении уровня эстрогенов ниже определенного физиологического порога. Эстрогеновые рецепторы находятся в базальном и парабазальном слоях эпителия влагалища. Вследствие уменьшения эстрогенов из промежуточного слоя эпителия исчезает гликоген и слизистая истончается, заменяется соединительной тканью, эластичность влагалища нарушается
	Атрофия может быть различной степени выраженности – от слабой (легкой) до резко выраженной. Слабовыраженная ВВА характеризуется незначительной задержкой дифференцировки эпителиальных клеток, выраженная – почти полной утратой влагалищного эпителия
	Атрофия слизистой влагалища является фактором, предрасполагающим к развитию инфекционно-воспалительного процесса: pH сдвигается в щелочную сторону (5,5–7,0), и количество лактобацилл становится недостаточным для подавления роста условно-патогенных бактерий. Потеря этой устойчивости провоцирует развитие вагинита. Термин «атрофический вагинит» используют, когда к атрофии слизистой влагалища присоединяется инфекционно-воспалительный процесс
Клиническая картина	Симптомы ВВА включают сухость, раздражение, зуд, жжение в области вульвы и влагалища, реже – посткоитальные кровянистые выделения, диспареунию, снижение сексуального влечения, опущение стенок влагалища
	Симптомы ВВА развиваются постепенно. Так, 10% женщин в перименопаузе сначала ощущают сухость во влагалище. Вследствие травматизации слизистой, появления трещин и эрозий возникают мажущие кровянистые выделения
	Диспареуния обусловлена трещинами и эрозиями, натяжением глубоких слоев тканей вокруг суженного входа во влагалище, сужением и укорочением самого влагалища
<i>Методы выявления ВВА</i>	
Гинекологический осмотр	Слизистая влагалища утрачивает складчатость, истончается, становится блестящей и почти прозрачной
	Вследствие обнажения субэпителиальных капилляров в участках наибольшего истончения часто возникают петехиальная сыпь и кровоизлияния. Стенки влагалища становятся гладкими и легко травмируются при половых контактах или осмотре в зеркалах
	Появляются кольцевые сужения влагалища на разном расстоянии от шейки матки, наиболее рано – в области сводов влагалища

Цитологическое исследование	Рекомендовано всем женщинам 21–65 лет, с интервалом в 3 года с целью выявления CIN (согласно нормативным документам Российской Федерации) [1]
	В цитологии при ВВА зрелые поверхностные эпителиальные клетки отсутствуют, увеличивается количество промежуточных и парабазалярных клеток (большое количество лейкоцитов в цитологии характерно для атрофического вагинита, но не для простой атрофии слизистой)
	При лечении эстрогензависимых атрофических вагинитов, в том числе при аномальных результатах цитологии (ASCUS, LSIL) и отрицательном тесте на ВПЧ, рекомендована локальная терапия препаратами с эстриолом
Лечение	Лактобактерии ацидофильные не менее 1×10^8 КОЕ + ультранизкая доза эстриола, 0,03 мг (Гинофлор® Э) [2, 3]
	Схема применения: по 1 таблетке интравагинально 1 раз в сутки 12 дней, далее – поддерживающая доза по 1 вагинальной таблетке 1–2 раза в неделю (при сухости перед введением таблетку можно увлажнить небольшим количеством воды) ¹
	Контрольную цитологию следует проводить через 1 мес после лечения
	В случае сохранения аномальной цитологии (ASCUS, LSIL) рекомендовано дообследование: ИЦХ p16/Ki67 и/или кольпоскопия
ИЦХ – определение биомаркеров p16/Ki67, «двойная метка»	Обладает высокой чувствительностью и специфичностью в случаях дифференциальной диагностики между атрофией и HSIL (у пациенток с аномальными результатами цитологии или с ВПЧ ВР)
	Рекомендуется индивидуально при результатах цитологии ASCUS, LSIL, при NILM, атрофическом типе по цитологии и наличии ВПЧ ВР (16/18)
	Положительная экспрессия p16/Ki67 при ASCUS, ASC-H и LSIL предполагает большую вероятность HSIL согласно Клиническим рекомендациям 2020 г.
Кольпоскопия	
Метод углубленного исследования состояния эпителия шейки матки: пробы с 3% раствором уксусной кислоты и 2% раствором Люголя	
  	
а. Кольпоскопическая картина атрофического цервицита. Кольпоскопическая картина при атрофических процессах характеризуется истончением многослойного плоского эпителия, его незрелостью. Наряду с очаговыми пятнистыми кровоизлияниями могут присутствовать и диффузные б. Вид шейки матки на пробе с Люголем. При атрофии слизистой выраженной реакции на пробу с раствором уксусной кислоты не наблюдается, на пробе с раствором Люголя видно неравномерное окрашивание в виде отдельных пятен, при выраженной атрофии эпителий не прокрашивается в. Вид шейки матки на пробе с раствором уксусной кислоты. При подозрении на CIN в атрофическом эпителии визуализируются атипичические сосуды, грубый ацетобелый эпителий, полиморфная мозаика и пунктация	
Биопсия шейки матки (по показаниям)	ASCUS/LSIL/HSIL
	ВПЧ ВР
	Кольпоскопические изменения, подозрительные в отношении CIN
	Дальнейшая тактика ведения в зависимости от результатов патоморфологического исследования согласно Клиническим рекомендациям «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки» 2020 г. [4]
Поддерживающая терапия	Женщинам в пери- и постменопаузе в качестве поддерживающей терапии целесообразно применять препарат Гинофлор Э® [2, 3, 5]
	Схема применения: по 1 таблетке интравагинально 1 раз в неделю (длительно)*
Препарат Гинофлор® Э содержит ультранизкую дозу эстриола (30 мкг) + <i>Lactobacillus acidophilus</i> KC400 и обеспечивает пролиферацию и созревание клеток эпителия влагалища и вульвы, не оказывает системного воздействия, не влияет на концентрацию в крови половых стероидов (эстронов и эстрадиола). Эстриол восстанавливает поврежденный эпителий шейки матки, влагалища, вульвы и уретры. Дополнительно применять прогестагены в период лечения не требуется	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> KC400 продуцируют молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцины, подавляют рост и адгезию патогенов во влагалище и способствуют профилактике вагинита	
Комбинация эстриола и ацидофильных бактерий включена в Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины» 2021 г. [6]	
Примечание. ВВА – вульвовагинальная атрофия; ВПЧ – вирус папилломы человека; ВПЧ ВР – вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска; ИЦХ – иммуноцитохимическое исследование; ASC-H (atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion) – атипические клетки плоского эпителия, нельзя исключить интраэпителиальное поражение высокой степени; ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) – атипические клетки плоского эпителия неясного значения; CIN (cervical intraepithelial neoplasia) – цервикальная интраэпителиальная неоплазия; HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени злокачественности; LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesions) – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени злокачественности.	

¹Инструкция по применению лекарственного препарата Гинофлор® Э для медицинского использования. Регистрационный номер: ЛСР-008765/09. Режим доступа: <https://www.w-health.ru/upload/iblock/f98/f98de11dacd3b3346945f8e2c9168d29.pdf>. Ссылка активна на 15.05.2023.

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. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”» [Приказ Ministerstva zdravooohraneniya RF ot 20 oktjabrja 2020 g. №1130n «Ob utverzhdenii Porjadka okazaniya medicinskoj pomoshhi po profilju “akusherstvo i ginekologija”» (in Russian)].
2. 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. DOI:10.1080/13697137.2017.1421923
3. Gaspar C, Donders GG, Palmeira-de-Oliveira R, et al. Bacteriocin production of the probiotic *Lactobacillus acidophilus* KS400. *AMB Express*. 2018;8(1):153. DOI:10.1186/s13568-018-0679-z
4. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2020 [Klinicheskie rekomendatsii «Tservikal'naia intraepitelial'naia neoplaziia, eroziia i ektropion sheiki matki», 2020 (in Russian)].
5. 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.: ООО «Издательский дом “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: ООО «Izdatel'skii dom “Binom”», 2019 (in Russian)].
6. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2021 [Klinicheskie rekomendatsii «Menopauza i klimaktericheskoe sostoianie u zhenshchiny», 2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Рождение здорового ребенка у супружеской пары с множественными неудачными попытками ВРТ в анамнезе путем селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах

А.В. Чистякова, А.А. Бабаян, А.А. Довгань[✉], Н.П. Макарова, Н.Н. Лобанова, В.Ю. Смольникова

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

Аннотация

При мужском бесплодии пары вынуждены прибегнуть к вспомогательным репродуктивным технологиям с методикой интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ). Существенным недостатком ИКСИ является обход барьеров естественного отбора, поскольку селективные процессы в женском репродуктивном тракте заменяются выбором эмбриолога, основанным на подвижности и морфологических критериях сперматозоидов. В настоящее время активно изучаются различные методики селекции, которые позволяют приблизить оплодотворение методом ИКСИ к физиологическому, обеспечив отбор сперматозоидов с высоким качеством ДНК и хорошим потенциалом к фертилизации. В статье описан клинический случай рождения здорового ребенка у супружеской пары с выраженным мужским бесплодием и множеством неэффективных попыток вспомогательных репродуктивных технологий с помощью методики селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах. Ребенок физически здоров и развивается соответственно возрасту.

Ключевые слова: интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов в ооцит, селекция сперматозоидов, ооцит-кумулюсный комплекс, вспомогательные репродуктивные технологии

Для цитирования: Чистякова А.В., Бабаян А.А., Довгань А.А., Макарова Н.П., Лобанова Н.Н., Смольникова В.Ю. Рождение здорового ребенка у супружеской пары с множественными неудачными попытками ВРТ в анамнезе путем селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах. Гинекология. 2023;25(3):364–367. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202115

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

The birth of a healthy child in a married couple with a history of multiple unsuccessful attempts at ART by selecting sperm on oocyte-cumulus complexes. Case report

Alina V. Chistyakova, Alina A. Babayan, Alina A. Dovgan[✉], Natalia P. Makarova, Natalia N. Lobanova, Veronika Yu. Smolnikova

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

Abstract

In male infertility, couples must use assisted reproductive technologies with the intracytoplasmic sperm injection (ICSI) technique. A significant disadvantage of ICSI is bypassing natural selection barriers since selective processes in the female reproductive tract are replaced by the choice of an embryologist based on sperm motility and morphological criteria. Various selection methods are being actively studied, bringing fertilization by ICSI closer to physiological, ensuring the selection of sperm with high DNA quality and good potential for fertilization. The article presents a clinical case of the birth of a healthy child in a married couple with severe male infertility and many ineffective attempts at assisted reproductive technologies using the method of sperm selection on oocyte-cumulus complexes. The child is physically healthy and develops according to age.

Keywords: intracytoplasmic sperm injection into the oocyte, sperm selection, oocyte-cumulus complex, assisted reproductive technologies

For citation: Dovgan AA, Chistyakova AV, Babayan AA, Makarova NP, Lobanova NN, Smolnikova VYu. The birth of a healthy child in a married couple with a history of multiple unsuccessful attempts at ART by selecting sperm on oocyte-cumulus complexes. Case report. Gynecology. 2023;25(3):364–367. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202115

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Довгань Алина Анатольевна – врач – акушер-гинеколог, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: lina.dovgan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4927-3590

Чистякова Алина Викторовна – аспирант отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: alinadubinina_07@mail.ru

Бабаян Алина Анатольевна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_babayan@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-0963-6382

[✉]Alina A. Dovgan – Obstetrician-Gynecologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: lina.dovgan@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4927-3590

Alina V. Chistyakova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: alinadubinina_07@mail.ru

Alina A. Babayan – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_babayan@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-0963-6382

Введение

При оплодотворении в естественных условиях из миллионов сперматозоидов, оказавшихся во влагалище в результате полового акта, до ооцита доходят тысячи, и только один сперматозоид получает возможность оплодотворения и зарождения новой жизни [1]. Высокоэффективные методы селекции сперматозоидов в женском репродуктивном тракте, включающие pH влагалища, вязкость цервикальной слизи, клетки иммунной системы полости матки и сложные молекулярные механизмы хемо-, термо- и реотаксиса, обеспечивают отбор наилучших сперматозоидов, способных дать здоровое потомство.

При мужском бесплодии для достижения беременности пары вынуждены прибегнуть к лечению методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с обязательным использованием интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) в качестве основной методики оплодотворения ооцитов [2]. В отличие от классического экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), при котором к ооциту в чашку Петри добавляют сперматозоиды и оплодотворение происходит без участия эмбриолога, в случае ИКСИ каждый отдельный сперматозоид эмбриолог вводит в ооцит механически, используя микроиглу.

Существенным недостатком ИКСИ является обход барьеров естественного отбора сперматозоидов, поскольку сложные и многоступенчатые процессы селекции в женском репродуктивном тракте заменяются выбором эмбриолога, основанным преимущественно на подвижности и морфологических критериях сперматозоидов, которых оценивают в день трансвагинальной пункции (ТВП) с помощью световой микроскопии [3]. В настоящее время с целью повышения частоты наступления беременности и частоты живорождения в программах ВРТ ученые активно изучают методики селекции сперматозоидов, которые позволяют максимально приблизить оплодотворение методом ИКСИ к оплодотворению, происходящему в физиологических условиях женского репродуктивного тракта.

Основной целью всех методов селекции является отбор морфологически нормальных подвижных сперматозоидов с высоким качеством ДНК и хорошим потенциалом к фертилизации. Среди методов селекции выделяют центрифугирование в градиенте плотности, в результате которого подвижные и морфологически нормальные сперматозоиды отделяются от измененных сперматозоидов, продуктов дегенерации и лейкоцитов [4]; физиологическая ИКСИ, основанная на способности сперматозоидов связываться с гиалуроновой кислотой [5]; ИКСИ после селекции по морфологическим критериям, основанная на оценке морфологической структуры сперматозоида, таких как шейка и хвост, акросома и постакросомная пластинка, митохондрии и ядро под сверхвысоким увеличением микроскопа [6]; селекция сперматозоидов на основании их способности двигаться по химическому градиенту (хемотаксис) [7], термическому градиенту (термотаксис) [8] или их ответу на направление

потока жидкости (реотаксис) [9]; селекция сперматозоидов с помощью ооцит-кумуляусного комплекса (ОКК) [10] и др. И если одни методы селекции в настоящее время активно используются в рутинной практике эмбриологических лабораторий отделений ВРТ, другие находятся на стадии изучения и апробации.

ОКК, высвобождаемый из фолликула в процессе овуляции, представляет собой сложную структуру из ооцита, кумулюсных клеток и их внеклеточного матрикса. Наибольшую часть внеклеточного матрикса занимает гиалуроновая кислота [11], рецепторы которой обнаружены на поверхности головки зрелых сперматозоидов [12]. Клетки кумулюса секретируют хемоаттрактанты, в том числе прогестерон, обеспечивающие передвижение сперматозоидов по фаллопиевым путям к ооциту [13]. Во время естественного оплодотворения только сперматозоиды, проникающие через кумулюсные клетки ОКК, получают шанс проникнуть в зону пеллюцида и оплодотворить яйцеклетку. Прохождение через кумулюсные клетки индуцирует в сперматозоидах акросомальную реакцию [14]. Если в процессе овуляции яйцеклетка полностью лишена клеток кумулюса, она остается неоплодотворенной.

Согласно результатам ряда исследований прошедшие через кумулюсные клетки сперматозоиды отличаются лучшими морфологическими характеристиками, более высокой способностью связываться с блестящей оболочкой ооцита, более высокой целостностью хроматина [15] и менее выраженной фрагментацией ДНК [16]. Селекция сперматозоидов на ОКК достоверно увеличивает частоту оплодотворения и количество полученных blastocysts в программах ВРТ, имея тенденцию к повышению частоты имплантации [10]. Таким образом, сперматозоиды, выделенные с помощью данной методики, могут иметь более высокий потенциал к оплодотворению ооцита и формированию эмбриона.

В настоящей работе представлен клинический случай рождения здорового ребенка у супружеской пары с множественными неудачными попытками ВРТ в анамнезе в программе ЭКО/ИКСИ с применением селекции сперматозоидов на ОКК. Данная работа одобрена внутренним этическим комитетом НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, материалы публикуются с согласия супружеской пары.

Клинический случай

Пациентка Ж., 38 лет, в 2021 г. впервые обратилась за консультацией в отделение вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова с жалобами на отсутствие наступления самостоятельной беременности в течение 5 лет регулярной половой жизни без предохранения. Из анамнеза известно: менструации начались в 11 лет, менструальный цикл регулярный, по 5 дней, через 28 дней, особенностей не отмечает. Половую жизнь ведет с 18 лет, брак первый. Индекс массы тела составляет

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

Лобанова Наталья Николаевна – мл. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_lobanova@oparina4.ru

Смоляникова Вероника Юрьевна – д-р мед. наук, врач – акушер-гинеколог, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_smolnikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-4866-8002

Natalia P. Makarova – D. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: np_makarova@oparina4.ru

Natalia N. Lobanova – Res. Assist., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_lobanova@oparina4.ru

Veronika Yu. Smolnikova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_smolnikova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-4866-8002

26 кг/м² (при росте 165 см и массе тела 70 кг). Соматический анамнез неотягощен.

По результатам гистеросальпингографии от 2015 г. – маточная труба слева не проходима. Из гинекологических заболеваний отмечается наличие наружного генитального эндометриоза I стадии распространения, в 2017 г. проведена лапароскопия, коагуляция очагов эндометриоза, резекция правого яичника по поводу кисты желтого тела. В анамнезе – одна самопроизвольная беременность в 2016 г., осложнившаяся апоплексией правого яичника на сроке 8–9 нед беременности, проведена лапароскопия, коагуляция правого яичника. На сроке 15 нед произошел самопроизвольный выкидыш. В 2018 г. по результатам ультразвукового исследования органов малого таза диагностирован полип эндометрия, проведена гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание. Согласно результатам гормонального обследования уровень антимюллерова гормона – 1,2 нг/мл, фолликулостимулирующего гормона – 4,4 МЕ/л. Супругу 35 лет, соматически здоров, детей нет, по результатам спермограммы – олиготератозооспермия (жизнеспособные сперматозоиды – 9 млн/мл, прогрессивно-подвижные сперматозоиды – 39%, морфологически нормальные формы – 2%).

В анамнезе у супружеской пары 3 неэффективных программы ВРТ с переносами эмбрионов в полость матки на стадии морулы на 5-е сутки культивирования (бластоцисты не получены ни в одной предыдущей программе ВРТ), в результате которых беременность не наступила. Патологии со стороны эндометрия не отмечалось. В последней программе ЭКО/ИКСИ наблюдалось аномальное оплодотворение ооцитов.

В условиях отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова проведено полное обследование супружеской пары согласно действующим нормативно-правовым актам. Учитывая длительный анамнез бесплодия, множественные неудачные попытки ВРТ и выраженное мужское бесплодие, паре рекомендовано лечение в программе ЭКО/ИКСИ, с селекцией сперматозоидов на ОКК. С 3-го дня менструального цикла проводили стимуляцию яичников по стандартному протоколу препаратом менопаузальных гонадотропинов в суммарной дозировке 1050 МЕ, длительность стимуляции составила 6 дней. Для профилактики преждевременного пика лютеинизирующего гормона при достижении фолликулами диаметра 14 мм назначали препарат антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. При достижении фолликулами диаметра 18 мм с целью финального дозревания ооцитов в качестве триггера назначен препарат хорионического гонадотропина человека в дозировке 10 тыс. МЕ.

При ТВП фолликулов, проведенной под ультразвуковым контролем спустя 36 ч от момента введения триггера, аспирировано 3 ОКК. Получено 3 зрелых ооцита. Эмбриологический этап проводили на одноступенчатых культуральных средах. Условия культивирования: мультигазовая смесь с пониженным содержанием кислорода (5,5% CO₂, 5% O₂, остаточный N₂). Оплодотворение осуществляли методом ИКСИ с селекцией сперматозоидов на кумулюсных клетках. Образцы кумулюсных клеток получали путем механического отделения от ОКК пациентки с использованием стерильных инсулиновых шприцов сразу после ТВП фолликулов.

В чашку для ИКСИ с повышенной теплопроводностью наносили 3 капли культуральной среды, которые соединялись между собой тонкими перемычками из культуральной среды. В 1-ю каплю помещались сперматозоиды пациента, в среднюю – аутологичные клетки кумулюса пациентки. За счет хемоаттрактантных свойств ОКК сперматозоиды двигались из 1-й капли во 2-ю, проходили через клетки ку-

мулюса и накапливались в 3-й капле, откуда их брали для оплодотворения методом ИКСИ.

На 1-е сутки после оплодотворения получено 3 зиготы 2PN2PB. На 5-е сутки культивирования после оценки морфологических характеристик эмбрионов согласно классификации Гарднера [17] и рекомендациям Российской ассоциации репродукции человека в полость матки произведен перенос 1-го эмбриона на стадии бластоцисты (3AB), 1 эмбрион криоконсервирован (бластоциста 4AB) методом витрификации. На 14-е сутки после переноса эмбриона определяли уровень β-субъединицы хорионического гонадотропина человека в крови: 868 мМЕ/мл.

Через 21 сут после переноса эмбриона проводили ультразвуковое исследование, по результатам которого в полости матки визуализировалось 1 плодное яйцо. Беременность протекала без особенностей, по результатам пренатального скрининга I и II триместров отклонений не выявлено. Самопроизвольные своевременные роды произошли на 41-й неделе беременности. Родился живой доношенный мальчик массой 3438 г, длиной 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. В настоящее время ребенок здоров и развивается соответственно возрасту.

Заключение

Учитывая данные литературы и собственный опыт отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова, селекция сперматозоидов на ОКК может улучшить существующую технику ИКСИ, особенно в группе пациентов с выраженным мужским бесплодием. Преимуществом настоящей методики является приближенность к естественным процессам селекции сперматозоидов в женском репродуктивном тракте, а также снижение влияния субъективного мнения клинического эмбриолога, основанного преимущественно на оценке морфологических параметров и подвижности сперматозоидов. Селекция мужских половых клеток на ОКК является перспективной методикой, в результате которой оплодотворение с помощью ИКСИ станет более эффективным, что позволит повысить частоту наступления беременностей и частоту живорождений после лечения бесплодия методами ВРТ. Ограничением селекции сперматозоидов на ОКК является невозможность использовать методику в случаях 100% астенозооспермии и криптозооспермии.

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. Клиническое наблюдение подготовлено при финансовой поддержке государственно-го задания МЗ РФ №121040600410-7 «Решение проблемы

бесплодия в современных условиях путем разработки клин-ико-диагностической модели бесплодного брака и использования инновационных технологий в программах вспомогательной репродукции».

Funding source. The clinical case was presented with the financial support of the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation №121040600410-7 "Solving the problem of infertility in current settings by developing a clinical diagnostic model of infertile marriage and using innovative technologies in assisted reproduction programs".

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

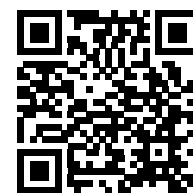
Consent for publication. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Williams M, Barratt CL, Hill CJ, et al. Recovery of artificially inseminated spermatozoa from the Fallopian tubes of a woman undergoing total abdominal hysterectomy. *Hum Reprod.* 1992;7(4):506-9. DOI:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137680
- Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Rosenwaks Z. ICSI: Where We Have Been and Where We Are Going. *Semin Reprod Med.* 2009;27(2):191-201. DOI:10.1055/s-0029-1202309
- Всемирная организация здравоохранения. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека: Пятое издание. М.: КАПИТАЛ ПРИНТ, 2012. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112544>. Ссылка активна на 29.01.2023 [Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia. Rukovodstvo VOZ po issledovaniuu i obrabotke eiakuliata cheloveka: Piatoe izdanie. Moscow: KAPITAL PRINT, 2012. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112544>. Accessed: 29.01.2023 (in Russian)].
- Malvezzi H, Sharma R, Agarwal A, et al. Sperm quality after density gradient centrifugation with three commercially available media: a controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:121. DOI:10.1186/1477-7827-12-121
- Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, et al. Physiologic ICSI: Hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. *Fertil Steril.* 2010;93(2):598-604. DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.03.033
- Luna D, Hilario R, Dueñas-Chacón J, et al. The IMSI Procedure Improves Laboratory and Clinical Outcomes without Compromising the Aneuploidy Rate When Compared to the Classical ICSI Procedure. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2015;9:29-37. DOI:10.4137/CMRH.S33032
- Li K, Li R, Ni Y, et al. Novel distance-progesterone-combined selection approach improves human sperm quality. *J Transl Med.* 2018;16(1):203. DOI:10.1186/s12967-018-1575-7
- Pérez-Cerezales S, Laguna-Barraza R, de Castro AC, et al. Sperm selection by thermotaxis improves ICSI outcome in mice. *Sci Rep.* 2018;8(1):2902. DOI:10.1038/s41598-018-21335-8
- De Martin H, Cocuzza MS, Tiseo BC, et al. Positive rheotaxis extended drop: a one-step procedure to select and recover sperm with mature chromatin for intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(12):1699-708. DOI:10.1007/s10815-017-1024-1
- Wang C, Feng G, Shu J, et al. Cumulus oophorus complexes favor physiologic selection of spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2018;109(5):823-31.
- Zhuo L, Kimata K. Cumulus Oophorus Extracellular Matrix: Its Construction and Regulation. *Cell Struct Funct.* 2001;26(4):189-96. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.12.026
- Huszar G, Ozkavukcu S, Jakab A, et al. Hyaluronic acid binding ability of human sperm reflects cellular maturity and fertilizing potential: selection of sperm for intracytoplasmic sperm injection. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(3):260-7. DOI:10.1097/01.gco.0000193018.98061.2f
- Sun F, Bahat A, Gakamsky A, et al. Human sperm chemotaxis: both the oocyte and its surrounding cumulus cells secrete sperm chemoattractants. *Hum Reprod.* 2005;20(3):761-7. DOI:10.1093/humrep/deh657
- Hong SJ, Chiu PC, Lee KE, et al. Cumulus cells and their extracellular matrix affect the quality of the spermatozoa penetrating the cumulus mass. *Fertil Steril.* 2009;92(3):971-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1760
- Franken DR, Bastiaan HS. Can a cumulus cell complex be used to select spermatozoa for assisted reproduction? *Andrologia.* 2009;41(6):369-76. DOI:10.1111/j.1439-0272.2009.00938.x
- Naknam W, Salang L, Sothornwit J, et al. Effect of sperm selection method by cumulus oophorus complexes and conventional sperm preparation method on sperm quality and DNA fragmentation for assisted reproduction technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:46-50. DOI:10.1016/j.ejogrb.2019.10.004
- Gardner DK, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1999;11(3):307-11. DOI:10.1097/00001703-199906000-00013

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU

Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием

М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Э.К. Баринаова¹, Д.Г. Арютин^{1,3}, М.В. Царегородцева^{4,5}, И.В. Бесман⁴, В.Ю. Ибрагимова⁴

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

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

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №36 им. Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Выявить факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с аденомиозом.

Материалы и методы. В исследование включили 83 пациентки репродуктивного возраста, страдающих аденомиозом. Женщин разделили на 2 группы: основную (n=53) – пациентки с аденомиозом и 1 или больше неудачной попыткой переноса эмбриона в анамнезе и группу сравнения (n=30) – женщины с аденомиозом без нарушений фертильной функции. Средний возраст участниц составил 36±4,0 года.

Результаты. Гинекологические заболевания, такие как дисплазия шейки матки, невоспалительные заболевания влагалища и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) в анамнезе встречались достоверно (в 5 раз) чаще у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе ($p<0,05$). Установлена высокая частота болезней эндокринной и пищеварительной систем (27,7 и 7,7 раза) у infertильных женщин с аденомиозом ($p<0,05$). Нарушения со стороны свертывающей системы выявлялись в 4,8 раза чаще у женщин с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом и неудачами ЭКО. Воспалительные и пролиферативные заболевания эндометрия (гиперплазии, внутриматочные синехии и хронический эндометрит) встречались значительно чаще у пациенток в основной группе, чем у пациенток с аденомиозом без нарушений фертильной функции ($p<0,05$).

Заключение. Факторами риска неудач ЭКО у женщин с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, являются другие уточненные нарушения свертываемости D68.8 (антифосфолипидный синдром), отношение шансов (ОШ) 4,8, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–20,9; дисплазия шейки матки N87.9 (ОШ 10,2, 95% ДИ 1,2–92,4), другие невоспалительные заболевания влагалища N89.7 (ОШ 10,2, 95% ДИ 1,2–92,4), ИППП (ОШ 12,7, 95% ДИ 1,4–112,5), болезни эндокринной системы (ОШ 27,7, 95% ДИ 1,5–516,5) и органов пищеварения (ОШ 7,8, 95% ДИ 2,2–27,8).

Ключевые слова: бесплодие, аденомиоз, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалева Л.М., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Баринаова Э.К., Арютин Д.Г., Царегородцева М.В., Бесман И.В., Ибрагимова В.Ю. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием. Гинекология. 2023;25(3):368–371. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202379

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», засл. деят. науки РФ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

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

Баринаова Эбеча Кебедовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

Арютин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд.-нием ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана», доц. фак-та повышения квалификации медицинских работников каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: aryutin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0258-8445

Царегородцева Марина Владимировна – д-р мед. наук, зав. обособленным подразделением женской консультации №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева», доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Ts_mv@inbox.ru

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

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Viktor E. Radzinskiy – 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

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

Abecha K. Barinova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: barinovaek@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-8282-6508

Dmitry G. Aryutin – Cand. Sci. (Med.), Bauman City Clinical Hospital №29, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: aryutin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0258-8445

Marina V. Tsaregorodtseva – D. Sci. (Med.), Inozemtsev City Clinical Hospital №36, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Ts_mv@inbox.ru

Risk factors for in vitro fertilization failures in women with adenomyosis-associated infertility

Mekan R. Orazov^{✉1}, Liudmila M. Mikhaleva², Viktor E. Radzinskiy¹, Marina B. Khamoshina¹, Abecha K. Barinova¹, Dmitry G. Aryutin^{1,3}, Marina V. Tsaregorodtseva^{4,5}, Irina V. Besman⁴, Vafa Yu. Ibragimova⁴

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

²Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia;

³Inozemtsev City Clinical Hospital №36, Moscow, Russia;

⁴Bauman City Clinical Hospital №29, Moscow, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To identify risk factors for in vitro fertilization (IVF) failures in women with adenomyosis-associated infertility.

Materials and methods. The study included 83 patients of reproductive age with adenomyosis. Women were divided into two groups: the main group (n=53) included patients with adenomyosis and a history of 1 or more unsuccessful attempts at embryo transfer, and the comparison group (n=30) included women with adenomyosis without impaired fertile function. The mean age of the patients was 36±4.0 years.

Results. Gynecological conditions such as cervical dysplasia, noninflammatory vaginal diseases, and a history of sexually transmitted infections (STIs) were significantly (5-fold) more common in patients with a history of IVF failures ($p<0.05$). A high prevalence of endocrine and digestive system disorders (27.7 and 7.7 times, respectively) was found in infertile women with adenomyosis ($p<0.05$). Coagulation disorders were identified 4.8 times more often in women with adenomyosis-associated infertility and IVF failures. Inflammatory and proliferative endometrial diseases (hyperplasia, intrauterine synechia, and chronic endometritis) were significantly more common in patients in the main group than in patients with adenomyosis without impaired fertility ($p<0.05$).

Conclusion. Risk factors for IVF failure in women with adenomyosis-associated infertility are other specified coagulation defects [D68.8] (antiphospholipid syndrome), odds ratio (OR) 4.8, 95% confidence interval (CI) 1.1–20.9; dysplasia of cervix uteri, unspecified [N87.9] (OR 10.2, 95% CI 1.2–92.4), other noninflammatory disorders of vagina [N89.7] (OR 10.2, 95% CI 1.2–92.4), STIs (OR 12.7, 95% CI 1.4–112.5), endocrine system disorders (OR 27.7, 95% CI 1.5–516.5), and digestive system disorders (OR 7.8, 95% CI 2.2–27.8).

Keywords: infertility, adenomyosis, unsuccessful attempts at in vitro fertilization

For citation: Orazov MR, Mikhaleva LM, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Barinova AK, Aryutin DG, Tsaregorodtseva MV, Besman IV, Ibragimova VYu. Risk factors for in vitro fertilization failures in women with adenomyosis-associated infertility. *Gynecology*. 2023;25(3):368–371. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202379

Введение

Распространенность бесплодия во всем мире не имеет тенденции к снижению и в настоящее время достигает 12–15%. Вместе с тем ежегодно растет число супружеских пар, прибегающих к лечению бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Эндометриоз на полном основании рассматривается в качестве одной из ведущих причин нарушения фертильной функции у женщин [2]. По статистике, 30–50% женщин с эндометриозом бесплодны, а у 25–50% диагностируют аденомиоз [3]. Особенно часто в клинической практике встречается сочетание аденомиоза с эндометриозом (54–90%) [4, 5]. Предложено несколько теорий для объяснения механизмов, лежащих в основе бесплодия.

Одним из факторов развития бесплодия считается аномальный маточно-трубный транспорт за счет анатомических особенностей полости матки, нарушения сократительной активности труб и, соответственно, транспорта сперматозоидов. Повреждение внутреннего слоя миометрия приводит к дисфункциональной гиперперистальтике и повышенному внутриматочному давлению, нарушается сократительная деятельность матки. При бесплодии, связанном с аденомиозом, в эутопическом эндометрии выявляют значительные молекулярные изменения, ведущие к изменениям рецептивности. Нарушение синтеза половых гормонов, повышенные маркеры воспаления и оксидативного стресса, снижение экспрес-

сии маркеров имплантации и молекул адгезии, измененная функция гена эмбрионального развития *HOXA10* вызывают нарушение имплантации [6].

Известно, что аденомиоз негативно влияет не только на репродуктивную функцию, но и на исходы беременности. К примеру, G. Younes и T. Tulandi в метаанализе 2017 г. доказали негативное влияние аденомиоза на исходы ВРТ [7]. При сравнительном анализе эффективности ЭКО у 519 пациенток с аденомиозом и 1535 женщин без него показатели частоты имплантации, клинической, прогрессирующей беременности и живорождения оказались статистически значимо ниже в группе пациенток с аденомиозом, а частота невынашивания беременности – значительно выше [8]. В опубликованном в 2022 г. метаанализе M. Cozzolino и соавт. также убедительно показаны снижение частоты наступления клинической, прогрессирующей беременности и увеличения частоты невынашивания при аденомиозе [8]. Его этиология до сих пор до конца не изучена, а точные механизмы бесплодия неясны, поскольку одна часть пациенток способна к реализации фертильной функции, вторая вынуждена прибегать к достижению беременности методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а третья – претерпевать неоднократные неудачи при использовании методов ВРТ [9, 10]. Согласно достоверным научным данным факторами риска развития аденомиоза являются раннее менархе, короткие менструальные циклы,

Бесман Ирина Владимировна – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, репродуктолог женской консультации №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: ibesman@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6903-4987

Ибрагимова Вафа Юсифовна – врач – акушер-гинеколог, репродуктолог, женской консультации №3 ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: vafastar@bk.ru

Irina V. Besman – Cand. Sci. (Med.), Inozemtsev City Clinical Hospital №36. E-mail: ibesman@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6903-4987

Vafa Yu. Ibragimova – Obstetrician-Gynecologist, Reproductologist, Inozemtsev City Clinical Hospital №36. E-mail: vafastar@bk.ru

увеличение индекса массы тела и др. [11]. На сегодняшний день точно неизвестно, что является причиной неудачной имплантации при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. Сочетание аденомиоза и бесплодия является проблемой внутри проблемы, далекой от окончательного решения, а большое количество версий и контраверсий диктует необходимость тщательного изучения дискуссионных аспектов данной проблемы.

Цель исследования – выявить факторы риска неудач ЭКО у женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с аденомиозом.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2022–2023 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» и ГБУЗ «ГКБ №36 им. Ф.И. Иноземцева» в отделении ВРТ. В исследование включили 83 пациентки репродуктивного возраста, страдающих диффузной формой аденомиоза, подтвержденной при помощи сонографического исследования. Участниц разделили на группы: основная (n=53) – пациентки с аденомиозом и 1 и больше неудачной попыткой переноса эмбриона в анамнезе, группа сравнения (n=30) – женщины с аденомиозом и самостоятельной беременностью и родами в анамнезе. Средний возраст составил $36 \pm 4,0$ года. Все пациентки, включенные в исследование, проходили стандартное анкетирование.

Обработку данных выполняли в электронных таблицах Microsoft Excel и пакете прикладных программ BM SPSS Statistics 26, StatTech v. 3.1.6 (разработчик ООО «Статтех», Россия) с использованием методов описательной статистики. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Результаты

Средний возраст пациенток составил $36 \pm 4,0$ года. При анализе данных о вредных привычках (курение и алкоголь) статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$). Влияние курения на риски развития аденомиоза является дискуссионным. Parazzini F. и соавт. [12] сообщили о более низкой частоте аденомиоза у курящих женщин по сравнению с некурящими. Однако в других исследованиях, наоборот, аденомиоз чаще встречался среди курящих, или связи с неудачами имплантации не выявлено [11]. Исследуемые пациентки в зависимости от групп сопоставимы по антропометрическим данным и трудовому статусу.

Частота встречаемости соматических заболеваний, таких как заболевания пищеварительной (ОШ 7,8, 95% ДИ 2,8–27,8) и эндокринной (ОШ 27,7, 95% ДИ 1,5–516,5) систем, статистически значимо выше в основной группе в сравнении с пациентками с реализованной фертильностью ($p < 0,05$). Стоит отметить, что нарушения со стороны свертывающей системы, а именно антифосфолипидный синдром, достоверно чаще встречались у женщин, которые имели неудачные попытки ЭКО в анамнезе ($p < 0,05$).

При анализе гинекологических патологий в изучаемых группах распространенность невоспалительных заболеваний влагалища выше в 6 раз в основной группе по сравнению с контрольной (ОШ 10,2, 95% ДИ 1,1–92,4). Имели место высокая выявляемость ИППП в анамнезе (ОШ 12,7, 95% ДИ 1,4–112,5) и дисплазии шейки матки (ОШ 10,2, 95% ДИ 1,2–92,4). В ходе исследования установлено, что наличие внутриматочных оперативных вмешательств у женщин с аденомиозом значимо влияет на фертильность ($p < 0,05$). Эндометрий – уникальная ткань, которая играет ключевую роль в реализации репродуктивной функции женщины [10]. Согласно проведенному исследованию установлено, что структурные изменения эндометрия способствуют снижению частоты наступления беременности.

Частота встречаемости гиперплазии эндометрия у женщин основной группы в 1,6 раза выше, чем у женщин с реализованной беременностью (ОШ 4,9, 95% ДИ 1,5–16,0). Установлена высокая встречаемость внутриматочных синехий (ОШ 8,5, 95% ДИ 2,2–32,2) и морфологически верифицированного хронического эндометрита (ОШ 37,7, 95% ДИ 4,4–325,9), которые встречались в 3,25 и 13 раз чаще у женщин с аденомиозом и нереализованной фертильностью соответственно, чем у фертильных женщин с родами в анамнезе.

Заключение

Факторами риска неудач ЭКО у женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с аденомиозом, являются другие уточненные нарушения свертываемости D68.8 (антифосфолипидный синдром), ОШ 4,8, 95% ДИ 1,104–20,8; дисплазии шейки матки N87.9 (ОШ 10,2, 95% ДИ 1,2–92,4), другие невоспалительные заболевания влагалища N89.7 (ОШ 10,2, 95% ДИ 1,2–92,4), ИППП (ОШ 12,7, 95% ДИ 1,4–112,5); болезни эндокринной системы (ОШ 27,7, 95% ДИ 1,5–516,5) и органов пищеварения (ОШ 7,8, 95% ДИ 2,2–27,8). Статистически значимыми факторами стали заболевания эндометрия и оперативные вмешательства на органах малого таза ($p < 0,05$).

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 all patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;62:2-10. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
2. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Хамошина М.Б., и др. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии. Под ред. В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. М.: StatusPraesens, 2019 [Radzinskii VE, Orazov MR, Khamoshina MB, et al. Besplodie i endometrioz. Versii i kontraversii. Pod red. VE Radzinskogo, MR Orazova. Moscow: StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
3. Evans MB, Decherney AH. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):497-502. DOI:10.1097/GRF.0000000000000295
4. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *J Clin Med.* 2022;11(14):4057. DOI:10.3390/jcm11144057
5. Bourdon M, Santulli P, Bordonne C, et al. Presence of adenomyosis at MRI reduces live birth rates in ART cycles for endometriosis. *Hum Reprod.* 2022;37(7):1470-9. DOI:10.1093/humrep/deac083
6. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., и др. Аденомиоз как причина бесплодия: реальная или мнимая связь? *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(S):132-8 [Orazov MR, Mikhaleva LM, Khamoshina MB, et al. Adenomyosis as a cause of infertility: real or imaginary connection? *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye=Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2023;11(S):132-8 (in Russian)]. DOI:10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-132-138
7. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017;108(3):483-90.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.06.025
8. Cozzolino M, Tartaglia S, Pellegrini L, et al. The Effect of Uterine Adenomyosis on IVF Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci.* 2022;29(11):3177-93. DOI:10.1007/s43032-021-00818-6
9. Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online.* 2002;4(Suppl. 3):5-9. DOI:10.1016/s1472-6483(12)60108-4
10. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. *Гинекология.* 2019;21(1):38-43 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB. Treatment efficacy of infertility due to recurrent external genital endometriosis. *Gynecology.* 2019;21(1):38-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2019.1.190230
11. Virani S, Edwards AK, Thomas R. Blocking of stromal cell-derived factor-1 reduces neoangiogenesis in human endometriosis lesions in a mouse model. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(5):386-97. DOI:10.1111/aji.12134
12. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(2):103-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2008.12.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023